Münster 1936 No 31 Med DiSS

Aus der Westdeutschen Kieferklinik
der Medizinischen Akademie Düsseldorf
derzeitiger Direktor Prof. Dr. Lindemann.

Über die Zusammensetzung der Injektions-Flüssigkeiten für die lokale und Leitungsanästhesie im Kiefergebiet.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines

Doktors der Zahnheilkunde

durch die Medizinische Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster

in Gemeinschaft mit der Medizinischen Akademie

in Düsseldorf

vorgelegt von

Kurt Brinkmann, Zahnarzt

aus Neuss

1935

Dissertationsdruckerei und Verlag Konrad Triltsch, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster.

Schmidt v. Elmendorff
Rektor der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.

gez. Klinge
Dekan der Medizinischen Fakultät Münster

gez. Lindemann
1. Berichterstatter

gez. Coenen
2. Berichterstatter

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Schaut man bis weit ins Altertum zurück, so findet man, daß soweit Menschengedenken zurückreicht, ebensolange das Bestreben besteht, Krankheiten zu vermeiden und ihnen mit allen nur erdenklichen Mitteln — teils mit, teils ohne Erfolg — entgegen zu wirken. So kann es uns nicht wundernehmen, daß die Mittel, gleich den Anschauungen von Krankheiten und ihren Entstehungsursachen selber, vielfach gänzlich ungeeignet, ja bis zur Lächerlichkeit wirkungslos waren. Man suchte umsomehr stetig nach neuen Mitteln, um so den Krankheiten zuleibe zu rücken, als man eine wohlverständliche Furcht vor dem chirurgischen Eingriffe hegte, da es sowohl an genügender Operationstechnik als auch an Instrumentarium mangelte. Das gleiche finden wir in der Geschichte der Zahnheilkunde wieder.

Trotzdem über die Geschichte der Zahnheilkunde im allgemeinen und der Geschichte der Anästhesie im speziellen bereits sehr viel im Druck erschienen ist, soll hier doch kurz ein entwicklungsgeschichtlicher Einblick diesen Ausführungen vorangehen.

Man bemühte sich eifrigst Mittel und Kräuter, deren es ja in der Natur in hinreichender Anzahl gab, ausfindig zu machen, um die Schmerzen zu beseitigen. Zu tieferen Eingriffen oder gar Extraktionen von schmerzenden Zähnen schritt man nur ungern und suchte dem weitmöglichst zu entgehen. Gleich den Vorstellungen vom Schmerz und seinen Ursachen, die man in dem Vorhandensein von Teufeln, Dämonen und dergleichen sah, war auch die Methode, in der man gegen sie anging. Besprechungen, mit allen dazugehörigen Zauberformeln, also Mittel auf rein suggestivem Wege, spielten dabei eine große Rolle, und lagen vornehmlich in den Händen der Priester, eine Form, wie man sie vereinzelt noch heute in der Art und Tätigkeit des Medizinmannes bei den niederen Kulturvölkern vorfindet. Mit den Babyloniern und Assyrern erschien zum ersten Male die Vorstellung von den sogenanten Zahnwürmern, die man für die Schmerzen verantwortlich machte, eine Vorstellung, die sich noch bis weit über die Zeit des Mittelalters in der Zahnheilkunde erhalten hatte. Groß war das Bestreben eine Erhöhung der Wirkung der Mittel durch eine vielgestaltige Mischung aller nur erdenklichen Säfte, Kräuter und Wurzeln zu erzielen. Methoden, wie der Aderlaß, Schröpfköpfe, leichte und flüssige Ernährung und die Skarifikationen haben sich jahrhundertelang erhalten. Eine der ältesten Anästhesierungsvorgänge bestand in Umschnürung (Liégaud), Druck (James Moore) oder lokaler Kälteeinwirkung (Larey, Hunter, Arnott, und

Richardson) der zu behandelnden Stelle. Als beruhigende Maßnahmen wurden im Mittelalter von vielen Chirurgen vor operativen Eingriffen Methoden angewandt in der Art, daß sie die Patienten durch plötzliches Erschrecken oder andere seelischen Einwirkungen zu beeinflussen oder abzulenken suchten, um diesen und sich selber die gefürchtete Prozedur zu erleichtern. In der Zeit auch finden wir erstmalig Vorgänge, die zum Zwecke hatten, die Patienten durch Narkotica zu betäuben. So wurden bereits bei den alten Germanen schmerzbetäubende Rauchkräuter verwandt, wieder andere gaben vor den Operationen den Kranken Opium, Schlaftränke oder Schlafschwämmchen zur allgemeinen Narkose (Amnesie, Analgesie), ja wir sehen schon die Anwendung narkotischer Inhalationen.

Aber erst mit dem 19. Jahrhundert kamen, zusammen mit dem großen Aufschwung der gesamten Medizin, Mittel und Methoden in Gebrauch, wie sie für den Zweck ihrer Bestimmung geeignet waren und zum Teil auch noch heute immer wieder, wenn auch verschiedentlich verbessert und erweitert, in Anwendung gelangen.

Im Jahre 1844 und 1846 brachten Morten (zusammen mit Jackson) und Warren die Äther- und Simpson die Chloroformnarkose auf den Markt. Jedoch konnten sich beide Mittel wegen zu großer Gefahrenmomente nicht lange behaupten. Die Gefahr bei Äther besteht u. a. in der Nachfolge einer Ätherbronchitis, bei Chloroform in einer Herzschädigung.

Lachgas (Stickoxydul), durch Wells eingeführt, und die Bromäthyl- und Chloräthylnarkosen haben beide bald zurückgedrängt und machten in der Folgezeit viel von sich reden. Trotz der großen Beliebtheit und Anhängerschaft mancher Autoren besteht bei der Lachgasnarkose (Stickoxydul-Analgesie) eine nicht unbedeutende Schädlichkeit durch die stete Gefahr einer Cyanose durch Kohlensäureanreicherung und Sauerstoffentzug. So wird von Bolten die Behauptung aufgestellt, daß die nunmehr wieder eingetretene Einführung der Stickstoffoxydulnarkose als gleichwertiges Anästhetikum zur Lokalanästhesie ein Rückschritt in der Zahnheilkunde bedeutet.

Im Jahre 1860 führte Wöhler das Kokain ein und schuf damit das erste Lokalanästhetikum, das bald einen Siegeszug in die Zahnheilkunde antrat, und dessen Derivate noch heute standhaft ihre Prestigestellung in der Reihe der Anästhetika behaupten. Es wurde 1884 zuerst von Koller als Betäubungsmittel an der Zungenbasis und der Cornea des Auges verwandt, dann im folgenden Jahre 1885 von Halstedt erstmalig in den Kiefer injiziert, allerdings mit schweren Folgen. Die Anwendungsdauer des Kokains hat sich, trotz Verbundenheit mit schwersten Begleiterscheinungen wie Vergiftungen, Beeinflussung der Atmung durch Reizung des Atemzentrums und der Hirnrinde (Fischer), über viele Jahre hin erhalten; stellte es doch im

Gegensatz zu den bisherigen Mitteln zur Vollnarkose das erste Lokalanästhetikum dar, mit den damit verbundenen Annehmlichkeiten einer regionären Anästhesie. Heute ist es jedoch gänzlich aus der Reihe der zahnärztlichen Pharmaka gestrichen, und wird seine Anwendung im Falle eines unglücklichen Verlaufes in der forensischen Begutachtung als belastend bewertet (Misch).

Eine eindringliche Fürsprache, gestützt auf erstmalige exakte Untersuchungen und wissenschaftliche Ergründung, erfuhr das Kokain durch Schleich, der als einer der ersten die Gefahren, nicht allein der Äther- und Chloroform-Narkose speziell, sondern darüber hinaus der gesamten Allgemeinnarkose erkannt hatte und auch erstmalig mit ganzer Entschiedenheit für die Lokalanästhesie (Infiltrationsanästhesie) eintrat und die ersten Anleitungen und Richtlinien über die Zusammensetzung der Lösungen, Indikationen, sowie Anästhesierungs- und Operationsanweisungen gab.

Der Unterschied zwischen dieser, der Schleich'schen Infiltrationsanästhesie und der modernen Leitungsanästhesie besteht darin, daß bei der ersteren eine diffuse Verbreitung einer verdünnten Lösung in das Gewebe statthat, und zwar, wie in der ursprünglichen Form, schichtweise der zu durchtrennenden Gewebe, während bei der Leitungsanästhesie an einer genau, jeweils für den Fall indizierten Stelle, unabhängig von dem Operationsorte, eine meist höher dosierte Lösung nur in den Nerv hinein, oder seine nächste Umgebung injiziert wird. — Schleich setzte seine Lösungen aus Kokain, Morphium, Natrium chlorat. und aqua dest. zusammen. Die Lösung von 0,2% Kochsalz stellte bei ihm das eigentliche Vehikel aller seiner anästhesierenden Flüssigkeiten dar. Dann glaubte er eine vollkommen sichere Methode des schmerzlosen Arbeitens darin gefunden zu haben, indem er noch eine sekundäre Abkühlung des primär infiltrierten Gewebes mittels Äthylchlorid verursachte. Er versicherte, daß das dann geradezu ideale Extraktionen ermögliche.

In der Folge wurden von Fischer, Bier und Braun grundlegende Änderungen und Verbesserungen getroffen. Braun stellte seine These von den vier Erfordernissen an ein lokales Anästhetikum auf:

1) es muß wasserlöslich,
2) reizlos sein,
3) keine Giftigkeit besitzen und
4) es muß Suprarenin als Zusatz vertragen und darf dieses in seiner Eigenschaft und Wirkung nicht herabsetzen.

Im Jahre 1902 führte Braun dann das Suprarenin ein, als Zusatzmittel zum Anästhetikum (Kokain und später Novokain).

Einen gewissen Übergang zwischen Narkose und Injektion bildete die sogenannte Skopolaminnarkose. So wurde im Jahre 1900 von

Schneiderlein die subcutane Applikation der Skopolamin-Morphium Kombination als Injektionsnarkose beschrieben und ausschließlich und in häufigen Fällen zu Zahnextraktionen verwandt. Diese Methode erfreute sich allgemeiner Beliebtheit und wurde direkt als ideal beurteilt (Blos 1902). Die Anästhesiedauer reichte bis zu einer Stunde. Die Injektion wurde in der Art vorgenommen, daß das Skopolamin in den einen, das Morphium in den andren Arm gespritzt wurde, wobei es nur besonderer Vorsicht betreffs der Dosierung bedurfte, die individuell sehr verschieden war. Bei Störungen der Atmungsorgane war es jedoch geboten, von dieser Indikation Abstand zu nehmen. Trotz anderseitiger Warnung vor der Anwendung, so behauptete Seitz (1903), daß sich diese Injektionsnarkose keineswegs zu zahnärztlichen Eingriffen eignet, hat man in der Folgezeit, angeregt durch die sich ständig häufenden üblen Folgen der Äthernarkose (Bronchopneumonien), sich wieder des Skopolaminschlafes erinnert und als eine Neubearbeitung sich des „Skopolamin-Ephedrin-Merck" bedient. Dabei sollen die durch das Skopolamin in Erscheinung tretenden Schädigungen durch das Ephedrin abgeschwächt werden. Das Ephedrin ist ein Alkaloid, das dem Adrenalin nahe verwandt ist und die üblen Nebenwirkungen des Skopolamin auf Respiration, Blutdruck und Herztätigkeit erheblich herabsetzt.

Im Jahre 1905 wurde durch Einhorn das Novokain eingeführt, das mit dem Tage seiner Entstehung das Kokain gänzlich aus seiner Vormachtstellung herausdrängte und bis heute noch von keinem anderen Mittel verdrängt oder für immer ersetzt werden konnte. Man kombinierte nun die Mittel in geeigneter Weise und wählte dazu Substanzen, die durch die verschiedenen Körperorgane zersetzt und abgebaut werden (wie etwa das Pernokton, ein Barbitursäurepräparat, das intravenös appliziert als Basisnarkose sehr geeignet ist und durch die Leber abgebaut wird.)

Es folgten nun Mittel auf Mittel, die, hier außerhalb dieser Ausführungen liegend, nur kurz angeführt werden sollen:

Äthylen (das 1849 von Nunnely zuerst eingeführt, dann lange Zeit vergessen war, bis es 1918 durch Luckart wieder hervorgeholt wurde) und Narcylen (1923) bewähren sich als Vollnarkosen bei kleineren Eingriffen.

Viel genannt wird in der Folge die Avertinnarkose, die jedoch durch den Mangel, daß sie nicht steuerbar ist, immer eine Gefahr darstellt. Geeignet erscheint sie als Basisnarkose und in Kombination mit anderen Mitteln (Pernokton, Morphium, Laudanon, Pantopon, Somnifen etc.).

Panthesin, Percain und Pantocain finden neben der Infiltrationsanästhesie noch, und zwar wohl in ausschließlichem Maße, als Salben Verwendung zur Schleimhautanästhesie.

Waren dieses nun alles Mittel zur allgemeinen Narkose, die für die zahnärztliche Arbeit im Kiefer-Mundbereiche streng genommen ungeeignet ist, so trat mit dem Augenblick, in dem das Novokain als geeignetes und unschädliches Mittel zur Bereitung eines Lokalanästhetikums in Erscheinung trat, ein Wendepunkt nicht allein in der Zahnheilkunde, sondern in der gesamten Chirurgie ein, der in seiner Bedeutung und Ausmaß seinesgleichen sucht.

Zur Frage des Vorzuges der Lokalanästhesie vor der Vollnarkose sagte bereits Schleich: „Die Narkose leistet mehr als für die Operation an Ort und Stelle an sich verlangt wird, sie setzt alle Teile des Körpers außer Leitung zum Zentralapparat. Aus dieser unerwünschten und unnötigen Mehr- und Nebenleistung ergeben sich logisch alle Unzuträglichkeiten der Anästhesie durch Inhalation. Ein wirklich ideales Anästhetikum müßte vom Zentrum her die gewollte Lokalität außer Funktion setzen, nicht mehr und nicht weniger leisten als der individuelle Fall an Anästhesierung nötig macht. Darum verläßt die lokale Anästhesie im Prinzip die Ausschaltung an zentraler Stelle und nimmt den Ort der Wahl von der Peripherie her zum Angriff."

In der Praxis des Zahnarztes hat die Lokalanästhesie die Anwendung der Allgemeinnarkose gänzlich verdrängt. Denn birgt die Anwendung der Allgemeinnarkose stets ernstliche Gefahrenmomente in jedem ihrer Stadien in sich, so ist die Anwendung eines Lokalanästhetikums in sachgemäßer Zubereitung und fachmännischer Ausführung niemals gefährlich, und ist in jedem Falle zur Ausübung einer vorzüglichen Anästhesie geeignet. In der kleinen Chirurgie und der Zahnheilkunde kommt grundsätzlich nur die Lokalanästhesie in Frage (Fischer). Denn laufen wir bei der Allgemeinnarkose stets Gefahr einer sich anschließenden Erkrankung des Herzens, der Lungen, der Leber und Nieren, umsomehr als der betreffende Kranke bereits in seiner gesamten Widerstandskraft herabgesetzt ist, sei es durch Alter oder Schädigungen der gegenwärtigen Erkrankung, so haben wir bei der Lokalanästhesie stets Gewähr einer vollwertigen Schmerzlosigkeit ohne gleichzeitig die betreffenden Gewebe oder Organe, oder gar den Gesamtgesundheitszustand des Patienten zu schädigen (Lindemann).

Die Lokalanästhesie soll überall dort einsetzen, wo nicht besondere Kontraindikation für die Allgemeinnarkose spricht (Härtel). Solche Kontraindikationen für die Lokalanästhesie bestehen bei Epileptikern, ängstlichen Kindern, hochgradig Nervösen, speziellen Allgemein- oder Organerkrankungen und sehr starken Entzündungserscheinungen (Phlegmonen, Pyämien, Sepsis).

Gleichgültig ist es nun dabei, ob wir die Lösung des Anästheti-

kums lokal an die Stelle applizieren, an der wir unseren Eingriff vorzunehmen haben oder fernab des Erkrankungsherdes und Behandlungsortes in Form einer regionären Anästhesie, einer Leitungsanästhesie. Gerade letztere beseitigt im höchsten Maße die Gefahren, die mit der Vollnarkose verbunden sind, und selten hat die Einführung einer Behandlungsmethode in der Chirurgie solche Ausmaße an Bedeutung gewonnen, wie die Ausübung der Leitungsanästhesie der Trigeminusäste in der speziellen Chirurgie des Kiefers und des Gesichtes, zumal hierbei nicht nur Schädigungen vermieden werden, sondern auf der anderen Seite gleichzeitig große Vorteile erzielt werden, wie Innehaltung der erforderlichen Sauberkeit, Übersichtlichkeit des Operationsfeldes (durch Fortfall der Narkosenmaske, Mundsperrer, Zungenhaltern etc.), geringere Durchblutung der Gewebsteile, in denen gearbeitet werden soll und letzten Endes noch die Dauer der Anästhesie, die ein ruhiges Arbeiten weitgehendst ermöglicht (Lindemann).

Was aber erwarten und verlangen wir nun von einem guten Anästhetikum. Es soll neben der von uns gewünschten und herbeigeführten Eigenschaft der Unterbrechung der Reizleitung der Nervenbahnen auf der anderen Seite keinerlei reizende Schädigung auf das Gewebe, in das hinein wir die Lösung injizieren, ausüben oder eine schädigende Nachwirkung auf die Nervenbahnen hinterlassen. Es soll einerseits sowohl die Tätigkeit der Nervleitung aufheben, wie andererseits auch gleichzeitig eine gefäßbeeinflussende Wirkung ausüben, indem es die Durchblutung der Gewebsteile während des Eingriffes herabsetzen und Nachblutungen vermeiden soll, darf dabei aber keine Schädigungen sowohl auf die Biologie der Zelle, wie ihre Funktion ausüben. Das besagt, daß selbst ein Lokalanästhetikum hinsichtlich seiner Art und Zusammensetzung und auch seiner Verwendungsweise sowohl für den Patienten, wie auch für den Arzt niemals jeglicher Gefahrenmomente entbehrt. Denn gerade in der Wahl der Anästhesierungsmethode und des zu verabreichenden Anästhetikums besteht für den Arzt eine große Verantwortung, sodaß er sich der großen und vielfachen Gefahren stets bewußt sein muß, von denen die Anästhesierung bei kleineren und größeren Eingriffen im Kiefer-Mundbereiche stets begleitet sind, zumal bei eventuellen unglücklichen Komplikationen oder Ausgängen die Geltendmachung von Ansprüchen an ihn eine beachtliche Begleiterscheinung ausmacht (Hesse, zit. nach Lindemann).

Es muß also gerade in Bezug auf die Zusammensetzung des anästhesierenden Mittels streng geachtet werden und sind bei der Herstellung desselben feststehende Grundbedingungen einzuhalten, deren

Nichtbeachtung stets ein Mangel an Qualität und Unschädlichkeit des Mittels bedeutet.

Welches sind nun diese erforderlichen Bedingungen, die zu erfüllen unbedingte Notwendigkeit ist.

Ein brauchbares Anästhetikum soll sein: in Bezug auf gewünschte und gewollte Eigenschaft von hoher anästhesierender Wirkung, vollkommen reizlos, d. h. es muß sich blut-isotonisch, -isoionisch und -isothermisch verhalten, steril oder zumindest vor Gebrauch sterilisierbar, in Bezug auf seine Neben- und Nachwirkungen absolut unschädlich, dabei von gleichzeitig blutzufuhrregulierender bezw. hemmender Wirkung, ohne aber stärkere Nachblutungen oder Nachschmerzen auszulösen, oder sonstige störende Begleitmomente auf das Gewebe auszuüben, von spezifischer chem. bezw. pharmakolog. Eigenschaft (Affinität nur zu den Nervelementen), aber sonstiger geringer Giftigkeit für das übrige Gewebe und darf zuletzt keine verzögernde Beeinflussung auf die Wundheilung ausmachen.

Aus diesem geht offensichtlich hervor, welche Anzahl von Bedingungen man an nur ein einziges Mittel, das Anästhetikum knüpft. — Neben der Gewebsreizlosigkeit und Sterilität muß das Mittel physikalisch-chemisch den Gewebsverhältnissen angeglichen sein, das sind Isotonie, Isoionie und Isothermie.

Wenden wir uns zunächst dem ersteren dieser Erfordernisse zu, der:

Isotonie, „der Harmonie zwischen dem Salzgehalt der Lösung und der Gewebsflüssigkeit" (Lindemann). Auch hier stoßen wir wieder auf die Namen Schleich und Braun, die zum ersten Male systematische Untersuchungen durch Quaddelversuche anstellten und die dabei eintretenden Vorgänge im Gewebe genau beobachteten und erkannten. Dabei stellte es sich wiederum heraus, und fand die schon seit längster Zeit bekannte und therapeutisch bewußt angewandte Tatsache Bestätigung, daß das reine Wasser für die Gewebszelle einen schädigenden und differenten Stoff darstellt, in ihm werden lebende Körperzellen in ihrem Dasein und ihrer Funktion äußerst stark geschädigt. Versuche, bei denen Blutzellen in reines Wasser gelangen, zeigen sofort den Eintritt einer Hämolyse, ein Vorgang, der sich aus der Quellung der Blutzellen und dem Austritt des Blutfarbstoffes erklärt. Diese Erscheinung unterbleibt, wenn wir dem Wasser die „für die lebende Zelle notwendigen Salze" zufügen in einer Konzentration, wie sie der der Blutflüssigkeit entspricht; ist sie höher, so werden die Blutkörperchen zur Schrumpfung gebracht und sinken dabei, infolge ihrer Schwere zu Boden. Alle diese biologisch-physiologischen Wahrnehmungen wurden später von weittragender Bedeutung, und mit der Lösung des physikalischen Anteiles dieses Phänomens zu einer

grundlegenden Bedingung bei der Herstellung von Injektionslösungen.

Diese Erscheinung der unbedingten Abhängigkeit und Beziehung von und zu Salzlösungen untereinander wollen wir in folgendem eingehender betrachten.

Bringen wir eine Salzlösung, die sich etwa in einem unten offenen Gefäß befindet und durch eine tierische Membran von einem zweiten Gefäß getrennt wird, das mit reinem Wasser angefüllt ist, zu diesem in Beziehung, so findet zwischen beiden Flüssigkeiten ein Austausch ihrer Moleküle statt. Es findet dabei eine Salzströmung von dem inneren Gefäß nach außen in das Wasser, ein Wasserstrom von außen nach innen zu der Salzlösung so lange durch die Membran statt, bis ein Ausgleich in der Art zustande gekommen ist, daß auf beiden Seiten der Membran in beiden Gefäßen eine gleiche Konzentration besteht. Diesen Vorgang nennen wir Dialyse oder Membrandiffusion. Bestand vorher ein gleiches Niveau zwischen beiden Flüssigkeitsspiegeln, so können wir nach vollzogenem Konzentrationsausgleich ein Ansteigen der Flüssigkeitssäule in dem inneren Gefäß feststellen, ein Vorgang, der sich aus der Wasseranziehung durch die Salzlösung erklärt. Die Geschwindigkeit des Salzstromes ist dabei abhängig von der Art des gelösten Stoffes, von der Durchlässigkeit der Membran und der Konzentration der Salzlösung. Die Geschwindigkeit des, der Salzströmung entgegen strebenden Wasserstromes ist ihrer Konzentration nahezu proportional und wächst bei steigender Temperatur. Geschieht die Trennung durch eine Membran, die nur für Wasser durchlässig ist, Salze jedoch nicht passieren läßt, so entsteht dadurch ein Druck, da die gelösten Salzteilchen gegen die Membran stoßen und auf diese eine Spannung ausüben. Das ist der Osmos, oder auch Osmose genannt. Durch diesen Druck wird eine Saugkraft auf das Wasser ausgeübt, und zwar so lange, bis durch die Wasseraufnahme ein Konzentrationsausgleich stattgefunden hat. Diese Wasseranziehung ist dabei nur eine Folgeerscheinung des Druckes, der Osmose; und wird vielfach irrtümlich als die Osmose gekennzeichnet; eine falsche Bezeichnung, die dann leicht zu irrigen und geteilten Vorstellungen Anlaß gibt. Die Kraft, mit der die Bewegung der Moleküle und das Steigen der Flüssigkeitssäule (bei Gewebszellen Quellung) stattfindet, nennt man den osmotischen Druck oder die osmotische Spannung. Diese ist abhängig von der im Liter der Lösung enthaltenen Anzahl von Molekülen und deren Dissoziationsgrad.

> Der osmotische Druck ist proportional der Konzentration und steigt für jeden Grad Temperaturerhöhung um 1/273 des ursprünglichen Druckes. 1 Mol (Molekulargewicht in Gramm, Grammolekül) in 100 g Wasser übt den osmotischen Druck von

224 Atm. aus, wobei der osmotische Druck unabhängig von der Natur des gelösten Stoffes ist.

Einen gleichen Vorgang beobachten wir, wenn zwei in Bezug auf ihre Konzentration differente Flüssigkeiten, ohne Membran überschichtet, zueinander in Beziehung stehen. Auch hier geht ein Wasserstrom zur Salzlösung, ein Salzstrom in umgekehrter Richtung (Diffusion). Dasselbe geschieht, wenn eine niedrig konzentrierte Lösung und eine höher konzentrierte Lösung in gegenseitiger Wechselwirkung stehen. Die Intensität der Ströme richtet sich nach der Konzentration der Lösungen. Diese Diffusions- oder Osmosevorgänge finden auch dann statt, wenn zwei Lösungen chemisch differenter Salze zueinander in wechselseitigem Kontakt stehen, wobei ihre Konzentration die gleiche sein möge. Es findet hier zwar keine Wasserströmung statt, wohl aber ein beiderseitiger Austausch ihrer Salzmoleküle, bis auf beiden Seiten eine gleiche Verteilung zustande gekommen ist. Diesen Zustand nennt man Isosmose.

Isosmotisch und isotonisch sind zwei Lösungen dann, wenn sie in gleichem Volumen (Liter) bei der gleichen Temperatur die gleiche Anzahl Moleküle des gelösten Stoffes enthalten. Isosmotisch oder isotonisch sind also zwei Lösungen, die den gleichen osmotischen Druck besitzen. Besitzen zwei Flüssigkeiten einen verschiedenen osmotischen Druck, haben also eine differente Konzentration ihrer gelösten Salze, so bezeichnen wir diejenige, die den kleineren osmotischen Druck ausübt, also eine verdünntere Konzentration besitzt, als: hyp-osmotisch oder hypotonisch, sie gibt Wasser ab; diejenige, mit dem höheren osmotischen Druck, also einer konzentrierteren Salzlösung, als: hyper-osmotisch oder hypertonisch, sie zieht Wasser aus ihrer Umgebung an.

Nun ist die Diffundierbarkeit der verschiedenen Stoffe eine verschiedene und wird gemessen durch das „endosmotische Äquivalent", das ist eine Zahl, die angibt, wieviel Gewichtsteile Wasser für ein Gewichtsteil des betreffenden Salzes, oder eines anderen osmierenden Stoffes hindurchtreten. Je größer dabei das endosmotische Äquivalent ist, desto schwerer osmiert ein Körper, also m. a. W. desto schwerer diffundierbar ist er. Z. B. ist das endosmotische Äquivalent für Kochsalz = 4, für Glaubersalz = 12, es ist also das Glaubersalz dreimal schwerer diffundierbar als das Kochsalz.

Wie weit ist das Gesagte für unsere Injektionslösungen von Bedeutung? Unsere Gewebszellen können wir nun grobschematisch entsprechend dem Vorhergesagten physikalisch als Gefäße und ihren Zellinhalt als eine Flüssigkeit von bestimmter Konzentration der in ihr gelösten Stoffe betrachten, wobei sie gegen die äußere Gewebsflüssigkeit durch eine semipermeable Membran getrennt sind, welche den

Ausgleich der Säfte zwischen Zellinhalt und Umgebung regelt, also den Stoffwechsel der Zelle unterhält. Als semipermeabel bezeichnen wir dabei eine Membran, die nur für gewisse diffundierende Stoffe durchgängig ist, in unserem Falle für die anästhesierenden Alkaloide und für Wasser, nicht aber für die übrigen Salze (der Stammlösung).

Für den ungestörten Lebensablauf und die Funktion des Gewebes und der Nervelemente ist eine Durchspülung mit der Ernährungsflüssigkeit notwendig, die eine gewisse chemische Konstanz aufweisen muß, gegeben durch ihre chemische Zusammensetzung und einer physikalischen Konstanz, gegeben durch Temperatur und Konzentration (osmotische Spannung). Stehen nun diese Flüssigkeitsmengen innerhalb und außerhalb der Zelle im osmotischen Gleichgewicht, d. h. ist der Salzgehalt der Lösungen überall gleich, so stehen sie im Spannungsgleichgewicht, es besteht eine Isotonie. Ist jedoch dieses Gleichgewicht gestört, so besteht zwischen beiden Flüssigkeiten das Bestreben, einen Ausgleich herbeizuführen in Form einer Endos- oder Exosmose. Da nun aber nur das Wasser durch die Zellmembran hindurch diffundieren kann, nicht aber die Salze, so wird im Falle, daß die Umgebungsflüssigkeit im Vergleich zu der des Zellinneren eine hypertonische ist, d. h. ihre Konzentration eine höhere ist, die Zelle durch Wasserentzug zur Schrumpfung gebracht; im Falle, daß die Umgebungsflüssigkeit eine hypotonische Spannung besitzt, wird die Zelle durch Wasseraufnahme zur Quellung gebracht. Es findet also stets eine gegenseitige Wechselwirkung der Lösungen statt, bis zu beiden Seiten der Membran gleiche Spannungen bestehen.

Lebendes Gewebe, das sich in einer wässrigen Lösung befindet, die dem Zellinhalt isosmotisch ist, ohne daß etwa ihre chemische Beschaffenheit mit der der normalen Ernährungsflüssigkeit übereinstimmt, bleibt hierin lebensfähig, ohne Änderung der Form oder Funktion. Eine solche Lösung nennen wir eine physiologische, wie etwa die physiologische Kochsalzlösung.

Bei nur geringer Änderung des Salzgehaltes resultiert ein rasches Einstellen der Funktion und eine Formveränderung des Gewebes (Schrumpfung, Quellung), ein Folgezustand, der an Intensität in der Art zunimmt, wie die osmotischen Spannungsverhältnisse von der physiologischen Norm abweichen. Diese Tatsache nun bedeutet das ganze Grundprinzip der Isotonie bei der Einverleibung unserer Injektionslösungen. Wir dürfen also nur stets solche Lösungen in das Gewebe bringen, deren Konzentration dem Gewebe isophysiologisch, d. h. deren osmotische Spannung isotonisch ist.

> Die einfachste physikalische Methode zur Bestimmung des osmotischen Druckes einer Lösung ist die Messung der Gefrierpunktserniedrigung, da gelöste, kristalloide Körper das Gefrieren des Wassers hemmen, also den Gefrierpunkt erniedrigen.

Diese hängt ab von der im Liter enthaltenen Anzahl von Molekülen. Sie beträgt für das Blut 0,56°. Wir brauchen also nur den Gefrierpunkt einer Lösung zu ermitteln, um ihre osmotische Aktionsbreite festzustellen. Lösungen, die den gleichen Gefrierpunkt besitzen, sind isotonisch. Lösungen, deren Gefrierpunkt näher an 0-Grad liegt, sind hypotonisch, solche mit einem Gefrierpunkt tiefer als -0,56° sind hypertonisch.

Bei Versuchen mit Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration stellten zuerst Schleich, dann Braun und Heinze übereinstimmende Wirkungserscheinungen fest. Es zeigt sich dabei, daß die Injektion einer 0,9%igen Kochsalzlösung völlig schmerzlos ist, ohne Reize und ohne Sensibilitätsstörung, es erfolgt keine Anästhesie. Der Gefrierpunkt der 0,9%igen Kochsalzlösung liegt zwischen -0,55° bis -0,56° C., sie hat also annähernd die gleiche osmotische Spannung wie das menschliche Blut. Aus diesem Grunde wurde sie lange Zeit als Lösungsträger verwandt; sie ist allerdings auch bei dieser Konzentration noch immer den physiologischen Verhältnissen different und kann heute als geeignetes Vehikel für unsere anästhetischen Mittel nicht mehr gelten. Injizieren wir nun Lösungen, die nicht dem Salzgehalt des Gewebes entsprechen, so beobachten wir Zellveränderungen, deren Grad sich nach der Abweichung der Konzentration von der gewebsindifferenten Zone richtet und zwar in der Art, daß sich bei verdünnter (hypertonischer) Lösung ein Schmerz bei der Injektion einstellt, der mehr an Intensität zunimmt, je verdünnter die Lösung wird. Daran schließt sich Herabsetzung und Aufhebung der Sensibilität im Bereiche der Quaddel ein (Quellungsanästhesie).

Bei Lösungen, deren Kochsalzgehalt weit mehr als 0,9% beträgt, stellt sich ebenfalls wieder ein Injektionsschmerz ein, und nachträgliche Anästhesie (Schrumpfungsanästhesie). Bei beiden differenten Lösungen kommt es zu schweren Schädigungen des Gewebes. Die Wirkungsweise und Ausbreitung des Anästhetikums wird dabei stark beeinträchtigt und ein pathologischer Zustand erzielt, der uns als Oedem bekannt ist. Die dabei eintretende Anästhesie wird nur mit schweren Gewebsschäden erkauft und wird als Anästhesia dolorosa bezeichnet. So vermögen wir auch durch die subcutane Injektion reinen Wassers eine Anästhesie zu erzeugen, deren schmerzstillende Wirkung seit langer Zeit bekannt ist. Der anfänglich heftige Schmerz (Quellungsschmerz) verschwindet nach kurzer Zeit und hat eine sich daran anschließende Anästhesie im Gefolge. Nicht selten werden danach Gewebs- und Quellungsnekrosen beobachtet. Steigert man aber den Kochsalzgehalt bis auf 0,2%, so stellt sich zwar noch eine Schädigung der Zelle mit kurzer Reizleitungsunterbrechung ein, jedoch aber erholt sich die Zelle bald wieder. Die Injektion selber ist dabei schmerzlos. Oberhalb einer Konzentration von etwa 0,5% Koch-

salz erfolgt keine anästhesierende Wirkung mehr, ohne dabei gänzlich indifferent zu erscheinen.

Es gilt also strengstens auf eine Konzentration der Lösung zu achten, die der physiologischen Blut- und Gewebskonzentration auf das denkbar näheste angeglichen ist. Jedoch dürfte die individuelle Erfüllung dieser Forderung recht schwierig sein und uns nur in den seltensten Fällen ganz gelingen. „Ist es doch sehr schwer, völlig isotonische Lösungen herzustellen (Greve)." Auch Fischer sagt, daß die von uns geschaffene Isotonie der Lösung nie eine vollkommene, sondern nurmehr eine relative ist. „Lösungen zu finden, die nach der Injektion in das lebende Gewebe exakt isotonisch sind, ist unmöglich, da die Fragestellung falsch ist. Es handelt sich um ein biologisches, nicht um ein mechanisches Problem (Pfefferkorn)." Denn für diese Fragen der Isotonie sind nicht die Reagenzglasversuche gültig, sondern erst die Vorgänge, die sich mit der Lösung an die Injektion anschließen.

Wenngleich es also schwierig ist, in jedem Falle eine gewebsgleiche Isotonie herzustellen, so bleibt dennoch uneingeschränkt die Forderung bestehen, die osmotischen Spannungsverhältnisse der Lösung zumindest innerhalb der blutphysiologischen Breite zu halten.

Aber es ist außer dem osmotischen Gleichgewicht zweier Lösungen noch ein anderer Faktor für das Zustandekommen der Isotonie zu berücksichtigen: die chemische Beschaffenheit, d. h. Art und Wertigkeit der in Lösung befindlichen Ionen. Denn wir vermögen wohl mit Hilfe einer Zucker- oder Kochsalzlösung, durch ihre Konzentration, eine osmotische Indifferenz zu erzielen, die die Zelle in ihrer anatomischen Form absolut unverändert läßt, sie jedoch physiologisch nach gewisser Zeit so sehr schädigt, daß das Gewebe unter Aufgabe seiner Funktion zugrundegeht (der morphologisch unveränderte Muskel zuckt nicht mehr, das Herz stellt seine Tätigkeit ein, Blutzellen werden in ihrem Salzgehalt verändert, m. a. W. das Leben aller Zellen erlischt). Es läßt sich also mit beiden Lösungen wohl eine anatomische, nicht aber eine physiologische Lösung herstellen. Es muß also nicht nur der osmotische Druck innerhalb und außerhalb der Zelle der gleiche sein, sondern es muß außerdem noch eine Harmonisierung in und um der Zelle zwischen den gelösten Salzionen bestehen. Es wird also von der Zelle nicht nur die Differenz des osmot. Druckes durch Endos- oder Exosmose, zum Schaden oder Nutzen der Zelle, ausgeglichen, sondern auch die Differenz der Salzionen (Haubach).

Wenn man nun, so führt Haubach demzufolge aus, vielfach der Ansicht anderer Autoren begegnet (in meinen Ausführungen S. 9 Z. 40), daß „Körperzellen physikalisch als Gefäße aufzufassen sind, deren Inhalt eine Salzlösung bestimmter Konzentration ist und deren Wandungen aus einer semipermeablen Membran besteht, die nur für

Wasser durchgängig ist, und Salze im allgemeinen nicht passieren läßt, so dürfte das nach den oben genannten praktischen Erfahrungen nicht stimmen. Wie sonst könnte eine sogenannte physiologische Kochsalzlösung, die in Wirklichkeit unphysiologisch ist, deren osmot. Druck gleich dem osmot. Druck in der Zelle ist, also kein Wasser entzieht oder zuführt, toxisch auf die Zelle wirken?"

Daraus ist ersichtlich, daß die Ansichten über diese geheimen Zellvorgänge keineswegs einheitlich geklärt sind. Es müssen sich also um die Zelle tiefere Vorgänge abspielen, als daß sie nur rein physikalisch geklärt werden könnten.

Also: Von ebenso großer Bedeutung wie die Isotonie ist auch die:

Isoionie. Denn, wenn sich zwei Lösungen, wie oben ausgeführt, auch isotonisch verhalten, so kann ihr Diffusionsgleichgewicht jedoch gestört sein, das aber hängt mit der Verteilung der Ionen und der elektrolytischen Dissoziation zusammen. Deshalb wird mit Recht von unseren Lösungen die Erfüllung nicht nur der Isotonie, sondern auch der Isoionie erstrebt.

Hierbei verstehen wir unter Isoionie die Annäherung unserer Injektionsflüssigkeit an die den Körpersäften physiologische Wasserstoffionenkonzentration. Bekanntlich werden Salze in wässriger Lösung mehr oder weniger stark in elektrisch geladene Teilchen, Ionen genannt, dissoziiert und zwar steigt der Dissoziationsgrad mit der Verdünnung, sodaß eine 0,9%ige Kochsalzlösung als fast völlig dissoziiert betrachtet werden kann. In der Lösung sind also kaum noch NaCl-Moleküle enthalten, sondern fast nur Na^+- und Cl^--Ionen. Es sind dabei die H-Ionen der Säuren und die Metallionen positiv geladen, alle übrigen negativ. An diese Ionen nun ist die chemische bezw. physiologische Wirkung des gelösten Stoffes gebunden.

Für unsere Injektionslösungen ist der Gehalt an H- und OH-Ionen bestimmend für den sauren bezw. alkalischen Charakter. Die H-Ionen sind dabei die Träger der sauren, die OH-Ionen die Träger der alkalischen Reaktion.

W. Wittkop berichtete über diesen Artikel und die Bedeutung dieser Ionen für die normale Biologie der Zelle. Demnach sind diese Ionen bestimmend für die Regulierung und Erhaltung der kolloiden Beschaffenheit des Protoplasmas, die ohne die Einwirkung der Ionen zu Grunde gehen würden. Denn die gesamten Funktionen der Zelle sind gebunden an kolloidchemische Vorgänge, ohne die das Leben der tierischen und pflanzlichen Zelle undenkbar ist. Von allen Ionen sind die H- und OH-Ionen und die Na-, K- und Ca-Ionen der Salze die bedeutungsvollsten für den Organismus.

Der Unterschied zwischen der Isotonie und der Isoionie liegt kurzgefaßt in folgendem: Die Isotonie bedeutet die Konstanz des glei-

chen osmotischen Druckes, hierbei kommt es auf die Anzahl der gelösten Teilchen, die Molekülen und Ionen an. Die Isoionie ist die Konstanz des quantitativen Verhältnisses der lebenswichtigsten Ionen, hierbei kommt es auf das zahlenmäßige Mischungsverhältnis der einzelnen artcharakteristischen Ionengruppen innerhalb der gesamten gelösten Teilchen an. Die Aufrechterhaltung der äußeren Form und Gestalt der Zelle, ihr Wasser und Salzgehalt ist bedingt durch die Isotonie, die Aufrechterhaltung der kolloiden Beschaffenheit des Zellprotoplasmas durch die Isoionie.

Einen bedeutungsvollen Einblick in dieses Gebiet der Beziehung zwischen der Ionenwirkung und der Schmerzerscheinung haben uns die Forschungen von v. Gaza und Brandi gegeben. Sie fanden, daß eine unmittelbare Beziehung besteht zwischen der Wasserstoffionenkonzentration und schmerzhaften Sensibilitätsäußerungen im Gewebe. Wir wissen, daß für die Auslösung einer Schmerzempfindung die verschiedenartigsten Reizmomente verantwortlich sein können, wie mechanische, chemische, physikalische und „somatische" (nach von Gaza und Brandi). Zu den sogen. somatischen Reizen zählen Entzündungen, Ernährungsstörungen u. a. Für die, bei solchen Störungen auftretenden Schmerzen hatte man bisher keineswegs eine einleuchtende oder auch nur experimentell begründete ätiologische Grundlage. Vorgänge von Schmerzäußerungen auf physikalisch-chemischer Basis haben im vorhergehenden Kapitel eingehende Erklärung gefunden. Wir stellten dort eine indifferente Zone fest bei einer Konzentration um 0,9% Kochsalz und einer Gefrierpunktserniedrigung von -0,55°/ -0,56° C.

Es haben nun aber die hier so überaus bedeutungsvollen Untersuchungen Ritters bei eitrigen Einschmelzungen enggeschlossener Infektionsherde (Furunkel) eine Gefrierpunktserniedrigung des Eiters von -0,60° bis -0,80°, ja bis zu -1,4° C ergeben, also Zahlen, die als immerhin osmotisch indifferent zu bewerten sind. Vergewissert man sich aber nun der starken Schmerzen bei entzündlichen Prozessen, so darf man somit den Grund hierfür nicht etwa in der vermeintlichen Gewebsdrucksteigerung, also nicht in einer Änderung des osmotischen Gleichgewichtes suchen, sondern vielmehr in einer Schwankung der Wasserstoffionkonzentration, d. h. einer Veränderung der Harmonie zwischen den H- und OH-Ionen. Beachtlich sind hier gleichzeitig die Wahrnehmungen von Schade, Neukirch und Halpert, daß eine Entzündungserscheinung stets mit einer regionären Acidose vergesellschaftet ist, und zwar derart, daß, je stärker und akuter die Entzündung verläuft, eine umso größere H-Hyperionie besteht. Es ergaben sich Werte bei diesen Beobachtungen von einer Wasserstoffionkonzentration mit einem pH = 5,9. Umgekehrt beurteilt resultiert daraus, wie sehr bei dem Entzündungsschmerz der Säurecharakter beteiligt ist,

und zwar umso intensiver je mehr sich die Ionenkonzentration von dem Neutralwerte pH = 7,2 bis 7,4 entfernt. Denn bei allen diesen Vorgängen im Gewebe ist nicht die Säuremenge, sondern der Säuregrad, die Anzahl der H-Ionen der wirkungsvolle Faktor.

Je niedriger der pH-Wert ist, umso saurer, je höher er ist, umso neutraler bezw. alkalischer ist der Lösungscharakter. Die genannten Versuche von v. Gaza und Brandi mit Phosphatpufferlösungen in einer Reaktionsbreite des pH = 5,9 bis 8,0, also in saurem, neutralem und alkalischem Bereiche zeigten, daß bei Lösungen, deren pH kleiner war als 7,2 ein Schmerz auftrat, der umso geringer wurde, je mehr sich der Wert des pH der indifferenten Reizschwelle näherte. So verlief die Injektion einer Lösung mit einem pH = 7,2 völlig schmerzlos, da hierbei der Säurecharakter dem des Gewebes entspricht. Bei einer Wasserstoffzahl pH = 8,0 oder darüber, also auf rein alkalischer Basis wurden die Injektionen als kaum schmerzhaft bezeichnet. Sank jedoch der pH auf etwa = 5,9, so steigerte sich der Schmerz so außerordentlich, daß er fast als unerträglich empfunden wurde. Bei nur geringen Abweichungen des pH schwand die Schmerzhaftigkeit sehr bald, bisweilen schon nach wenigen Sekunden, eine Erscheinung, die wir mit der Pufferfähigkeit der Gewebssäfte erklären. Allerdings bei ausreichender Zirkulationsfähigkeit des Blutes, zumal auch die Reaktion des Blutes nicht völlig konstant ist, sondern zwischen einer Breite des pH = 7,05 bis 7,85 schwankt.

Diese Tatsachen machen wir uns nun bei der Bereitung unserer Injektionslösungen zunutze. Denn in dem Maße, wie die Konstanz der Ionenharmonie innerhalb der Zellen und Gewebssäfte für ihre normale Funktion notwendig ist, in demselben Maße gilt dieses ebenso konstant für die Flüssigkeiten, die wir mit unserer Injektion in das Gewebe hinein injizieren. Diese muß eine Harmonie zu der den Gewebssäften physiologisch eigenen Ionenzusammensetzung aufweisen, mit anderen Worten, sie muß dem Organismus hinsichtlich der Ionenkonzentration soweit als möglich gewebs- und blutsähnlich, d. h. isoionisch sein.

Das Erfordernis alkalischer, zumindest absolut neutraler Beschaffenheit der Injektionslösungen wird umso begründeter, als wir in nicht allzu geringen Fällen Injektionen ausführen, in denen die submucöse Einspritzung in der Mundhöhle der der intravenösen gleichkommt, wie es bei (entzündlich-)geschädigtem Gewebe der Fall ist. Hier pflegen die Gefäße nicht mehr exakt auf das Suprarenin zu reagieren und die Lösung gelangt, durch vorzeitige Resorption, dabei schneller in den Organismus, wobei sich die Toxizität weitaus wirkungsvoller entfalten kann.

In solchen Fällen nun, wo durch etwaige saure Eigenschaft der Lösung die Gewebsacidose wesentlich gesteigert würde und eine Pro-

gnose quoad vitam et restitutionem ad integrum als weitaus ungünstiger ausfallen muß, erscheint uns die Forderung nach der blutalkalischen Pufferlösung vollauf berechtigt, da es nur mit dieser möglich ist, die Suprarenindosis in solchen Fällen bedeutend herabzusetzen. Wie aber bereits erwähnt, spielt die Pufferung innerhalb des normal funktionierenden Gewebes eine bedeutungsvolle physiologische und therapeutische Rolle, die eine geringe Reaktionsschwankung, also eine Abweichung von der normalen Gewebsalkalinität, rasch auszugleichen vermag. Es wird so durch die Pufferungen eine Konstanz der H-Ionenkonzentration aufrechterhalten und etwaige Ansäuerung des Gewebes verhindert. Dabei kommt es aber unbedingt zu den gefürchteten Schmerzen post injektionem. Die Zeit, die benötigt wird, den sauren Charakter einer Lösung zu alkalisieren, geht zweifelsohne auf Kosten der anästhesierenden Wirkung verloren. Außerdem wird die Resistenz des betreffenden Gewebes herabgesetzt, hierbei erzielen wir also das Gegenteil dessen, was wir an der Stelle der Injektion brauchen, statt erhöhter Abwehrreaktion des Gewebes Schwächung. Zumindest aber verzögert sich durch die vorzeitige und Doppelbeanspruchung des Gewebes der Eintritt der Anästhesie.

Für die Aufrechterhaltung des osmotischen Gleichgewichtes ist nun, wie bereits eingangs dargelegt wurde, nicht allein die Konzentration und chemische Beschaffenheit der Lösung ausschlaggebend, sondern sie ist außerdem noch abhängig von der Temperatur. Es gesellt sich zu der Forderung an Isotonie und Isoionie noch die Forderung an:

Isothermie, der Gewährleistung natürlicher Wärmeharmonie.

Lösungen, innerhalb der für das Gewebe normalen Temperaturbreite, d. h. körperwarm, lösen an den sensiblen Nerven weder Reize aus, noch lähmen sie sie. Außerdem sind sie von günstiger Einwirkung auf die anästhesierende Potenz und damit auf die absolute Wirsamkeit der Lösung (Moral). Es zeigt sich, daß nach der Injektion von Lösungen mit verminderter Temperatur ein Reiz ausgelöst wird, dessen Anstieg an Schmerzhaftigkeit der Verminderung an Wärmegrad proportional verläuft. Ein Temperaturrückgang der Lösung auf etwa 0° C. hat im Anschluß an den schmerzhaften Reiz eine wenige Sekunden dauernde Reizleitungsunterbrechung zum Gefolge (Kälteanästhesie). Nach der Einverleibung solcher kalter Lösungen, aber auch solcher mit einem abnorm hohen Wärmegrad (+ 55° C) wird das Gewebe schwer geschädigt. In nicht allzu geringen Fällen bleiben an der Stelle der Quaddel schmerzhafte Infiltrate zurück. Temperaturindifferente Lösungen werden vom Gewebe gut vertragen und zeichnen sich durch absolute Schmerzlosigkeit und Fehlen jeglicher Nachwirkungen aus. In praxi wirken sich diese Forderungen nach Isothermie in der Art aus, daß bei thermisch optimaler und langsam aus-

geführter Injektion die Novokain-Suprarenindosis ganz erheblich herabgemindert werden kann, ohne daß die Wirkungstiefe und Dauer irgendwelchen Schaden erfährt, andererseits Herabsetzung der absoluten Toxizität dieser Lösungskomponenten, vor allem des Suprarenin. Denn wir müssen mit Treitel danach streben, „mit der denkbar geringsten Novokain-Suprarenindosis zum Ziele zu kommen."

Daraus erscheint uns das Erfordernis der Isothermie an unserer Lösung vollauf berechtigt; eine Forderung, die von uns umso leichter zu erfüllen ist, als wir jede Möglichkeit haben, die Temperatur willkürlich auf die gebotene Höhe zu setzen.

Die *Reizlosigkeit* der Lösungen ist nun fernerhin in sehr starkem Maße abhängig von der Schnelligkeit, mit der die Injektionslösung in das Gewebe gepreßt wird. Es ist für die reizlose Aufnahme und Ausbreitung der Flüssigkeit von größter Bedeutung, diese so wenig schnell wie möglich erfolgen zu lassen, damit eine normale Diffusion und Adsorption ins Gewebe erfolgen kann.

Von Gaza und Brandi berichten über Versuche, die ergeben hatten, daß selbst bei der Injektion saurer Lösungen, wie solche mit einer starken H-Hypertonie bis zu einem pH = 5,8 kaum eine Schmerzempfindung wahrnehmbar wurde, wenn diese nur so langsam als irgend möglich erfolgte (0,2 ccm in 3—4 Minuten). Außerdem ist es ratsam und besonders in einem Gewebebezirk mit großem Gefäßreichtum bedeutungsvoll, daß beim Vorschieben der Nadel stets auf dem Spritzenkolben ein ständiger, leichter Druck ausgeübt wird, damit vor der auf diese Weise in die Gewebe eintretenden Flüssigkeit die Gefäße ausweichen können (Lindemann).

Die Lösung soll nun aber auch vollkommen steril ins Gewebe gelangen. Bei der Bereitung der Kliniklösung ist diese Sterilität relativ einfach durch etwa 10 Min. langes Aufkochen der Lösung (ohne Suprareninzusatz) zu erzielen, wobei dem Novokain keinerlei Wirkungseinbuße widerfährt. Wird die Lösung, unter den notwendigen Zubereitungskautelen auf diese Weise hergestellt, und in demselben alkalifreien, und vorher im Trockensterilisator keimfrei gemachten, Glaskolben aus Jenenserglas, in dem sie gekocht wurde, steril aufbewahrt, so hält sie sich für mindestens 24 Std. unzersetzt, und es kann die jeweils notwendige Menge mit ordnungsgemäß vorbereitetem Injektionsinstrumentarium steril aus ihr entnommen werden.

Wo diese sterile Aufbewahrungsmethode Schwierigkeiten bieten sollte, läßt sie sich dadurch umgehen, daß die jeweils notwendige Injektionslösung vor Gebrauch frisch zubereitet wird. Hierbei wird die Tablette in einem Porzellantiegel (Höchster Farbwerke) bis zur Lösung gekocht und kann dann aus demselben Gefäß steril aufgeso-

gen werden. Da aber für die Praxis diese Herstellungsmethode, durch die große Zeitbeanspruchung und der Möglichkeit vieler Fehlerquellen weniger geeignet ist, bietet die fertige Ampullenlösung vermutlich durch ihre bequemere Entnahme scheinbar größere Vorteile, wenn auch hierbei das Einschleichen von mannigfachen Fehlern nicht von der Hand zu weisen ist. Sofern die Ampullenlösung rein inhaltlich diesem Erfordernis an Sterilität genügen möge, muß doch bei ihrer Inhaltsentnahme besondere Vorsichtsmaßnahme innegehalten werden. Wie jedes andere Injektionsinstrumentarium, so muß auch die Ampulle selbst steril gehalten werden, denn das äußere Ampullenglas ist wohl keineswegs steril. Dieses sterilisiert man auf einfachste Weise, indem man die Ampullen, nach vorheriger fleißiger Reinigung mit Karbol- oder Lysoformlösung, in einer Schale mit hochprozentigem Alkohol aufbewahrt.

Einen Übergang zwischen Ampullen- und frischer Lösung bilden die Doppelampullen (der Firma Woelm-Spangenberg und J. G. Farben), in denen die Trockensubstanz Novokain-Suprarenin in absolut reiner Beschaffenheit und ohne sonstige Zusätze von dem Lösungsmittel getrennt und steril aufbewahrt und erst im Augenblick der Zubereitung mit diesem vereinigt wird; desgl. die Trockensalzlösung von Guido Fischer (Trockenphiole Fischer). „Hier wird zum erstenmal eine der frisch hergestellten selbstbereiteten Lösung gleichwertige Lösung geboten". Der Vorteil, der für die Anwendung dieser Trokkenampullen spricht, liegt in der Garantie einer „absolut frischen, aus reinsten Salzen hergestllte Lösung, die neutral reagiert und infolge geeigneter Zusammensetzung isotonisch ist, und in der Möglichkeit der Herabsetzung der Konzentration bei gleicher Tiefenwirkung, frei von Neben- und Nachwirkungen" und in der erwünschten Individualisierung der einzelnen Fälle (Fischer).

Ganz anlog den Verhältnissen im Organismus, d. h. der wässrigen Lösung der Körpersalze in den Gewebssäften, besteht die Bedingung der Wasserlöslichkeit der Anästhetika, zumal ihre anästhetische und schmerzlindernde Wirkung direkt proportional ist der Löslichkeit in Wasser. Daraus erklärt sich die tiefere Wirkungsweise jener, zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit mit Säuren gebildeten Salze, etwa wie Cocain hydrochlor. oder Novokain hydrochlor.

Es besteht somit unsere Injektionslösung aus dem wirksamen Anästhetikum und dem:

Lösungsmittel, dem Vehikel. Letzteres ist dabei der Träger der in Lösung zu bringenden, ausschlaggebenden Wirkungskomponente einerseits und der Aufrechterhalter der physikalisch-chemischen Zustandskomponente andererseits.

Wir müssen nun den Lösungen entweder durch ihre eigene Konzentration oder durch Zusatz eines indifferenten Stoffes einen osmo-

tischen Druck geben, der dem der Gewebsflüssigkeit isotonisch ist. Nun erreicht das Novokain aber erst bei einer Konzentration von 5,48% die erforderliche Gewebsisotonie. Es kann aber das Novokain und alle übrigen Anästhetika nur in einer weit geringeren, als ihrer physiologischen, Konzentration angewendet werden. Deswegen muß dieses Minimum an osmotischer Spannung durch Zusatz eines, in entsprechender Konzentration gehaltenen, reizlosen Salzes ausgeglichen werden. Solche indifferenten Salze sind das Kochsalz, die Ringersalze, die Puffersalze, von v. Gaza und Brandi, das Normosalsalz und das „Tutofusin".

Das ursprüngliche Lösungsmittel aller Injektionen stellte die physiologische Kochsalzlösung dar, in einer Konzentration von 0,9%.

Es wirft sich nun die Frage auf, ob bei einer Kombination des Lösungsmittels mit dem Novokain keine Störung des osmotischen Gleichgewichtes entsteht, da wir doch die Aufrechterhaltung der Isotonie als uneingeschränkte Notwendigkeit erkannt haben.

Da aus der Berechnung der Molekulargewichtsverhältnisse beider Salze eine 0,9%ige Kochsalzlösung ungefähr einer 7%igen Novokainlösung entspricht, wir aber im Durchschnitt nur eine 2%ige Novokainlösung benötigen, so ergibt sich bei einer Kombination von 0,6% NaCl und 2% Novokain Isosmose zur 0,9%igen NaCl-Lösung, und somit zur Gewebesflüssigkeit. Die Erfahrung hat nun aber gelehrt, daß eine so kombinierte Lösung sich zwar physikalisch, durch Ermittlung der Gefrierpunktserniedrigung, als isotonisch erwiesen hat, klinisch sich jedoch als hypotonisch verhielt, rote Blutkörperchen wurden in ihr hämolysiert. Wieso läßt sich dieses nun erklären?

Wir kennen die Fähigkeit der lebenden Zelle, Wasser aus ihren Wandungen aus- und eintreten zu lassen, Salze jedoch zurückzuhalten. Wie aber verhält sich die Zelle bei Alkaloiden, bei unserer Anästheticis. Es ist doch die unbedingte Notwendigkeit einer Diffusion Voraussetzung zu unserer beabsichtigten Anästhesie, wie sonst könnte eine Unterbrechung der Reizleitung eintreten, fände nicht, wenn auch nur vorübergehend, eine Bindung der Alkaloide mit dem Zellinnern oder den Wandungen der Nervenelemente statt. Es kann also gefolgert werden, daß notwendigermaßen eine Membrandiffusion durch das Anästhetikum stattfindet. Wenn dieses aber der Fall ist, so wird bald nach erfolgter Injektion ein Konzentrationsausgleich des Alkaloids außen und innen der Zelle eintreten, das gesamte Lösungsmittel verliert dadurch aber an Konzentration und wird insgesamt hypotonisch.

Wir müssen also bei der Zubereitung der Lösung die Eigenkonzentration des Novokains unberücksichtigt lassen, da diese für das physiologische Verhalten der Lösung in Bezug auf ihre osmotische

Spannung bald verlorengeht und nicht mehr in Erscheinung tritt, und verwenden prinzipiell eine konstante Kochsalzlösung von 0,9%.

Das gleiche gilt natürlich auch für die übrigen Lösungsmittel.

Trotzdem sich mehr und mehr die Unzulänglichkeit der einfachen Kochsalzlösung herausstellte, ja sie sich direkt als gewebsschädigend erwies (Müller, Straub) und nach unserer heutigen Beurteilung keineswegs als indifferentes physiologisches Lösungsmittel angesehen wird, ferner die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins herabsetzt, ja selbst bei längerer Einwirkung dieselbe direkt in eine vasodilatatorische umwandelt (Bauer), bleiben nach wie vor einzelne Autoren, unter ihnen selbst Braun und Seidel, bei der Anwendung von 0,75% bis 0,9%igen Kochsalzlösungen. Auf der anderen Seite aber sind immer mehr Stimmen gegen die einfache Kochsalzbasis laut geworden und an ihre Stelle ist bald die Ringerlösung getreten.

Kieffer, Müller, Fischer und Bauer haben sich sehr für die Ringerstammlösung eingesetzt und gerade Fischer hat ihre besonderen Vorteile erkannt und ausgebaut. Neben den zur Isotonie wertvollen Natrium-chlor., Kalium- und Calcium-chlor.-Salzen mißt man gerade den letzteren Kalksalzen eine ungemein bedeutungsvolle Wirkung bei. Ihre Überlegenheit gegenüber der reinen Kochsalzbasis besteht in einer besseren Tiefenwirkung, günstigen Resorption selbst in den schwierigsten Fällen und einer raschen und einfachen Wundheilung (Fischer). Das ursprünglich in der Ringersalzlösung befindliche Natriumbikarbonat, durch dessen Zusatz man sich viele Vorteile in der Wirkung, wie größere Ausbreitung der Anästhesie und die Möglichkeit der geringeren Suprareninzugabe, versprach, wurde von Fischer als ein äußerst labiler Körper erkannt, der sich durch die Hitzesterilisation unter Abgabe eines Teiles seiner Kohlensäure und Bildung des sehr schädlichen Natriumkarbonates als unbrauchbar erwies, und ist in der Folge ohne irgendwelchen Nachteil fortgelassen worden. Wirkungsvoll sind lediglich die Kalksalze.

Bedeutungsvoll ist die Kombination dieser einzelnen Salze, da durch ihre antagonistische Wechselwirkung eine, den einzelnen Salzen innewohnende Kolloidschädigung wirkungsvoll ausgeglichen wird, wobei die einzelnen Ionenarten für diese Harmonisierung verantwortlich sind. Denn während die Konstanz der H-OH-Ionenharmonie im Blutserum von exaktester Genauigkeit ist, ist dieses Verhältnis der übrigen Salzionen mehr oder weniger variabel. Einzig allein die bedeutungsvollen Na-K- und Ca-Ionen weisen in ihrem Kombinationsverhältnis eine Konstanz, wie etwa 100 : 2 : 2 auf. Eine physiologisch-äquilibrierte Kochsalzlösung nennt man nach I. Loeb (zit. nach W. Wittkop) eine Lösung, in der auf 100 Na-Cl-Moleküle etwa 2 KCl- und 2 $CaCl_2$-Moleküle kommen.

Daraus erklärt sich das indifferente Verhalten der einfachen physiologischen Kochsalzlösung, als Injektionsbasis. Rößle (zit. nach Wittkop) stellte des öfteren bei Versuchen mit der 0,9%igen Kochsalzlösung pathologische Folgezustände von kolloiden Zellschädigungen und funktionellen Störungen fest. Hierbei wirkt das NaCl, ohne den antagonistischen Ausgleich der übrigen wichtigen Kochsalze, kolloidauflockernd und verflüssigend. Dieser verflüssigenden Wirkung ist die Eigenschaft des $Ca\text{-}Cl_2$ antagonistisch, also entgegen gerichtet; es wirkt koagulierend, und ist durch diese Eigenschaft ebenso kolloidschädigend wie das NaCl. Im Verein jedoch beider Salze wird eine größere Widerstandsfähigkeit der Zellmembran erzielt, dadurch, daß diese derber und zäher und dadurch weniger durchgängig für toxische Stoffe gemacht wird.

In der gleichen Weise, wie das Ca- und Na-Ion sich in ihren Eigenwirkungen wechselseitig und wirkungsbegünstigend ausgleichen, besteht auch zwischen dem Ca- und K-Ion ein wirkungsvoller Antagonismus. Gerade dieser Antagonismus ist für den normalen Lebensablauf und der kolloiden Protoplasmanatur der Zelle so bedeutungsvoll, daß erst mit ihm die lebensnotwendigen Formen möglich sind. Handovsky fand die Beziehung, die zwischen dem Ca-K-Antagonismus und der Erregbarkeit sensibler Nervelemente besteht und konnte feststellen, daß das K-Ion erregbarkeitssteigernd, das Ca-Ion erregbarkeitshemmend einwirkt. Und zwar erstreckt sich ihre Eigenschaft der Nerverregbarkeit in der Art, daß das Ca-Ion die Reizung des Sympathikus, das K-Ion die des Vagus verursacht (nach Kylin, zit. nach Wittkop). Ihre Wirkung erstreckt sich also in einem Antagonismus, der dem des Sympathikus und Vagus gleichkommt; das K-Ion entfaltet dabei die blutdrucksenkende (vagotone), das Ca-Ion die blutdrucksteigernde (sympathikotone) Wirkungskomponente. Auch auf das H- und OH-Ionenverhältnis lösen nach Bickel beide Salze ihren wechselseitigen Einfluß aus. Lokale K-Hyperionie übt dabei eine OH-Ionenvermehrung, eine Ca-Hyperionie eine lokale H-Ionenanreicherung aus.

In derselben Weise, wie das Ca-Ion, ist auch das K-Ion ein Antagonist zum Na-Ion. Wie bereits erwähnt, erregt das Na-Ion, ohne Antagonisten die Muskulatur derart, daß sie unter kurzen Zuckungen und Einstellen ihrer Funktion bald zugrundegeht. Das K-Ion dagegen wirkt auf die Muskulatur beruhigend, d. h. sie lähmt ihre Erregbarkeitsfähigkeit. Diese Wirkung kann es aber nur in Gegenwart des Na-Ions entfalten. Da die Wirksamkeit des Na-Ions mehr an die Zellmembran und diese umspülende Gewebsflüssigkeit gebunden ist, die des K-Ions aber an das Protoplasma des Zellinnern, ermöglicht diesem erst das Na, durch seine auflockernde Tätigkeit, die Eindringung durch die Zellwand hindurch in das Zellinnere.

Aus diesem wird ersichtlich, daß diese genannten Ionenarten allein für sich eine Zellschädigung, biologisch und morphologisch, ausüben, in ihrem Zusammenspiel aber eine solche Wirkungsharmonie entfalten, die erst das Leben und die Funktion der Zellen und Organe möglich macht. (Loeb und Schade, zit. nach Bauer).

Das K-Ion hat außerdem noch eine suprarenin-spezifische Wirkung, indem es die Empfindlichkeit der Gefäßgewebe für Nebennierenpräparate steigert.

Die von Fischer und Müller empfohlene Novokain-Ringerstammlösung setzt sich wie folgt zusammen:

Novokain	0,5—2,0	(in schwierigen Fällen
Natrium chlor	0,9	3,0—4,0)
Calcium chlor	0,02	
Kalium chlor	0,008	
Aqua dest. steril ad . .	100,0	

Die Stammlösung wird aufgekocht und durch Zugabe von Suprarenin synth. gebrauchsfertig.

Nach unserem heutigen Stande auf dem Gebiete der Lösungsbereitung kann nicht allein die physiologische Kochsalzlösung, sondern auch die Ringerlösung nicht als vollkommen und unschädlich angesehen werden, selbst die von Fischer modifizierte kann nach Aussage von H. Chr. Greve „nicht mehr als geeignet gelten, da sie sofort nach Herstellung gebraucht und verbraucht werden muß, weil sie mit Novokain-Suprarenin gemischt sehr schnell zerfällt."

Einen wesentlichen Fortschritt stellt erst die gepufferte Lösung dar, da durch die Pufferung eine raschere Diffusion und bessere Osmose und außerdem therapeutisch ein Ausgleich bei Störungen der Wasserstoffionenkonzentration erzielt wird. Diese Eigenschaften wirken sich in der Lokalanästhesie äußerst vorteilhaft aus, da im Alveolarbereich durch die knöcherne, nur gering für die Osmose geeignete Unterlage, die normale Diffusionsmöglichkeit stark behindert ist. Bei entzündlichen Prozessen ist diese noch im erhöhten Maße verschoben, und stellen sich neben anderen, unangenehmen Begleiterscheinungen noch verschlechterte Anästhesierungsmöglichkeiten ein.

Von Gaza und Brandi haben bei ihren Versuchen mit phosphatgepufferten Lösungen abscidierende Entzündungsherde sehr schnell zur Heilung gebracht. Die Pufferung besteht dabei aus:

sekund. Natriumphosphat	6,49
Natrium chlor	6,44
aqua dest. ad	1000,0.

Diese Wirkung phosphatgepufferter Lösungen haben die Firmen Woelm (Doppelampulle) und die I. G. Farben (Duplo-Phiole) praktisch verwertet und bei der Herstellung ihrer Doppelampullen berücksichtigt. Die Vorzüge so hergestellter Stammlösunngen besteht nachgewiesenermaßen in einem schnelleren Eintreten und verstärkteren Tiefenwirkung der Anästhesie, andererseits im Fehlen jeglicher Schwellung und Nachschmerzen. Der Vorzug einer so beschaffenen Lösungsbasis vor der einfachen physiologischen Kochsalz- und Ringerlösung dürfte wohl augenscheinlich hervortreten.

Eine Flüssigkeit, die die Haltbarkeit des synthet. Medikamentes gewährleistet und außerdem die Eigenschaft besitzt, leichte Alkaleszenz oder Säuerung in der Lösung auszugleichen, ist das nach Angaben von Weichardt und von der Firma Pfrimmer (Nürnberg) hergestellte „Tutofusin". Es ist als gebrauchsfertiger Blutersatz gedacht und soll sich als Träger für das Anästhetikum besonders gut eignen. Eine mit Tutofusin hergestellte Novokain-Suprarenin-Lösung soll sich ohne Ansäuerung und selbst nach Aufkochen mehrere (bis 4) Tage gebrauchsfähig und wirksam erhalten. Dabei beträgt die Novokaindosis für die lokale ca. ½ und 1% und für die Leitungsanästhesie 2%, bei entsprechendem Suprareninzusatz in 6 ccm Tutofusin. Es stellt eine physiol. äquilibrierte Salzlösung dar mit einer Kombination von Kochsalz, Kalium, Calcium, Natrium carbonat und Natrium phosphat, beide Natriumsalze als Puffersalze. (Trotz fabrikmäßiger Anpreisung, weder angesäuert noch alkalisch gemacht zu sein, zeigte sich bei näherer Untersuchung eine stark saure Reaktion).

Ein wirklich brauchbares Salz, zur Bereitung einer anästhet. Stammlösung, ist das von dem sächsischen Serumwerk A. G., Dresden nach Angabe von Straub hergestellte „Normosal-Salz". Es stellt ein steriles Serumsalz dar, das sich in seiner Zusammensetzung weitmöglichst an das Blutserum anlehnt. Zum größten Teil besteht Normosal aus Kochsalz, zur Erhaltung und Angleichung der physikalischen Spannungskonstante an die natürlichen Osmoseverhältnisse des Blutes (Gefrierpunktserniedrigung der Lösung -0,56°). Ferner Kalium und Calciumsalze als Chlorate, deren Ionen sich in spezifisch physiolog. antagonistischer Wechselwirkung derart günstig beeinflussen, daß das C-Ion tonisierend und erregbarkeitserhaltend, das K-Ion atonisierend und erregbarkeitshemmend auf die Funktion der Organe einwirkt. Ferner Natriumbikarbonat und saures Natriumphosphat zur Aufrechterhaltung einer optimalen Wasserstoffionenkonzentration; ihre Summe stellt den Grad ihrer Alkaleszenz dar. Das Bikarbonat hat dabei die Fähigkeit, das im Blut sich kontinuierlich bildende CO_2 zu binden, ohne an alkalinischer Wirkungskraft einzubüßen und bewirkt eine Pufferung der im Gewebe auftretenden Acidose.

Die Zusammensetzung des Normosal ist folgende:

Natrium chloratum	0,8280 g.
Natrium biphosphoricum	0,0221 „
Natrium bicarbonicum	0,0120 „
Kalium chloratum	0,0184 „
Calcium chloratum	0,0184 „
Magnesium chloratum	0,1011 „
	1,0000 g.

Die Haltbarkeit der kalt steril bereiteten, oder durch Kochen sterilisierten Normosallösung ist außerordentlich gut (bis zu 4 Wochen), außerdem hält sich das Suprarenin in der Novokain - Normosalstammlösung lange Zeit unzersetzt. Durch schnellere Resorption der Normosallösung tritt die Anästhesie fast gleichzeitig mit der Injektion ein, wobei die anästhesierende Wirkung noch vertieft und die Anämie vollkommener und einheitlicher ist. Durch die Eigenschaft des Normosal, keine funktionsstörende Wirkung auf das Gewebe zu entfalten, vollzieht sich auch die Wundheilung uneingeschränkt, was für die Nachwirkung eines Anästhetikums von wertvoller Bedeutung ist. Es stellt also das Normosalsalz das beste und wirklich brauchbare, zuverlässige und dabei völlig gefahr- und reizlose Lösungsmittel für unsere Anästheticis dar. In der Westdeutschen Kieferklinik wird Normosalsalz seit langem und ausschließlich als Lösungsbasis verwandt.

Für alle genannten Lösungssalze ist das einfache Leitungs- oder Brunnenwasser die geeignete Lösungsflüssigkeit, das durch vorheriges Aufkochen steril gemacht wird und im frischen Zustande, durch ständige Kontrolle seitens der Wasserwerke, nahezu bakterienfrei ist. Vielfach ist noch die Verwendung destillierten Wassers üblich, jedoch kann dieses der Forderung an Sterilität nur dann genügen, wenn es frisch destilliert verwandt wird. Sonst aber ist destilliertes Wasser, wenn es auch nur kurze Zeit gestanden hat, stets infiziert, und die durch Erhitzen abgetöteten Bakterienleiber werden immer Anlaß zu Reaktionen und Gewebsstörungen geben. Aus dem Grunde ist das weiche Leitungswasser dem destillierten Wasser vorzuziehen, jedoch wolle man von der Verwendung zu harten Leitungswassers Abstand nehmen.

Nun gilt für das Gelingen einer guten und zugleich unschädlichen Anästhesie nicht allein die Notwendigkeit der Innehaltung aller, in vorigen Kapiteln genannten Herstellungsbedingungen, sowie die technische Injektionskenntnis, kurz die Beachtung jeglicher Injektionskautelen überhaupt, sondern außerdem noch das rein subjektive und individuelle Verhalten des Körpers, dem wir es nach der Injektion überlassen, nun mit der applizierten Flüssigkeit fertig zu werden.

Denn trotz aller Ungiftigkeit des Novokains stellt dieses für den Organismus einen Fremdkörper dar, ein Gewebegift, das durch die dem Körper innewohnenden Schutz- und Widerstandskräfte unschädlich gemacht und aus dem Körper ausgeschieden werden muß. Der chemotaktischen Fähigkeit und reaktiven Abwehrfähigkeit des Körpers und den polynucleären Leucozyten in erster Linie obliegt diese Aufgabe der Entgiftung und die Zuleitung in geeignete, dem Körper physiolog. Bahnen. So hat der Nachweis ergeben, daß schon nach kurzer Zeit das Suprarenin bis auf ca. 6% der injizierten Lösungsmenge entgiftet wird, sodaß die anämisierende Wirkung von nur einem Bruchteil der gesamten Suprarenindosis erzielt wird. Die Hauptkomponente bei diesem Auflösungsvorgang liefert dabei das Blut durch seine dem Suprarenin entgegenwirkende und auflösende Alkalinität. Aber diese Reaktionskraft des Blutes, der Gewebszellen und Säfte muß folglich überall dort stark herabgesetzt sein, wo die Resistenz des Körpers durch Störungen des Stoffwechsels, Infektions- oder Systemerkrankungen oder organische Leiden (Arteriosklerose, Nephritis, Diabetes, Tuberkulose, Läukämie u. a. m.) herabgesetzt ist. Deshalb spielt bei der Individualisierung der Lokalanästheticis gerade der individuelle, konstitutionelle Faktor des Patienten eine so bedeutungsvolle Rolle. Toxikologisch ist es ferner unerläßlich, der großen Möglichkeit schwerer toxischer Auswirkungen sich stets bewußt zu bleiben, die bei normaler Resorption dann in Erscheinung zu treten pflegen, wenn die Organe, denen die Aufgabe obliegt, das resorbierte Gift zu verarbeiten, die an sie gestellte Forderung nicht zu erfüllen vermögen, vornehmlich Leber und Nieren. Es muß folglich bei Nieren- und Leberkranken dafür Sorge getragen werden, daß innerhalb kurzer Zeit keine größere Lösungsmengen Organe und Kreislauf belasten. Es bestehen also ernstliche Bedenken gegen Injektionen örtlichbetäubender Lösungen stets in den ersten Tagen nach einer Äther- und namentlich einer Chloroformnarkose, einem Zeitpunkt also, wo Funktionsstörungen genannter Organe mit absoluter Wahrscheinlichkeit angenommen werden müssen (Wieland).

Feles und Schibolski machen auf die bekannte Tatsache aufmerksam, daß im allgemeinen bei Männern (im Gegensatz zu Frauen) eine Betäubung mit der Lokal- und Leitungsanästhesie viel schwieriger zu erzielen ist, daß bisweilen die doppelte, zumindest erhöhte und mehrfache Injektionsmenge notwendig ist und wir verschiedentlich sogar auf den Erfolg einer Leitungsanästhesie vergeblich warten. Im allgemeinen dürfte die robustere Konstitution des Mannes nicht allein den wesentlichen Faktor dabei ausmachen. Beide Autoren messen in erster Linie diese Erscheinung dem Genuß von Alkohol und Nikotin bei. Feles schließt seine Darlegung dahin ab, daß bei Nikotinisten gegen Novokain eine nachweislich partielle (Pseudo) Immunität be-

steht und führt als Resultat seiner empirischen Untersuchungen (an hunderten Fällen) aus: 1) „Bei starken Rauchern wird die Novokainwirkung herabgesetzt. 2) Dieses Symptom ist nach Nikotin-Exzessen noch ausgeprägter. 3) Auch Alkoholisten zeigen ähnliche Symptome." — Die Ursache glaubt er in der Einwirkung des Nikotins auf die Ganglien und evtl. in der sekretionshemmenden Wirkung suchen zu müssen. Durch vorherige Cardiazol-Einwirkung oder durch Verwendung anderer Anästhetika (wie etwa „Panthesin") läßt sich diese Unannehmlichkeit bisweilen umgehen.

Die Wirkungsweise der Lokalanästhetika erklärt sich in der Art, daß sie eine spezifische, als chemische Bindung aufzufassende Vereinigung mit den sensiblen Nerven und Nervenendigungen eingehen, die allerdings nur sehr lose und von kurzer zeitlicher Dauer ist.

Die heute verwandten anästhesierenden Mittel sind alle chem. Verbindungen der organischen Chemie, zumeist Alkaloide der Kokainreihe, die in geeigneter, zumeist wässriger Lösung oberflächlich oder subcutan in Anwendung kommen. Sie besitzen eine spezif. Affinität zur Nervensubstanz und gehen mit dem Plasma der Nervelemente eine reversible, nach geraumer Zeit sich wieder lösende Verbindung ein, wobei die Funktion vorübergehend gestört wird. Trotz universeller Protoplasmatoxizität besitzen die Anästhetika eine derart intensive, fast elektive Affinität zur Nervensubstanz, daß sie selbst in einer so starken Verdünnung die Reizleitung der Nervenbahnen unterbrechen, in welcher sie nicht genügen würde, das Zellplasma anderer Gewebsarten auch nur einigermaßen wahrnehmbar zu beeinträchtigen. Ihre Wirkung schwindet dabei nach einer gewissen Zeit spurlos und ohne zu reizen oder eine zeitliche oder gar dauernde Gewebsschädigung auszuüben. Die anästhetische Wirkung kommt dabei in der Art zustande, daß das Mittel an den peripheren Nerven Veränderungen hervorruft, zu deren Beseitigung die Zellen, unter vorübergehender Aufgabe ihrer Funktion, ihre gesamte Energie verwenden müssen.

Die oberflächliche Applikation kann nur dort erfolgen, wo durch Schleimhäute eine Resorption des Anästhetikums stattfindet. Zu diesem Zwecke werden im wesentlichen nur hochprozentige wässrige Lösungen verwandt, etwa eine 5—20%ige Kokainlösung. Die Wirkung entfaltet sich dabei so, daß die anästhetisch wirksamen Stoffe von der Lymphe aufgenommen und in die benachbarten Gewebsteile verschleppt werden. Das Kokain stellt aus dem Grunde ein gutes Oberflächenanästhetikum dar, weil es vermöge seiner geringen Resorbierbarkeit und Bindung an die Gewebskolloide nur sehr langsam in den Blutkreislauf gelangt und dadurch eine starke Oberflächenwirkung entfalten kann. Dagegen eignet sich das Novokain, da es sehr schnell in das Gewebe diffundiert und in ungiftige Bestandteile

zerfällt, sehr viel weniger als Oberflächen- als vielmehr als gutes Leitungsanästhetikum.

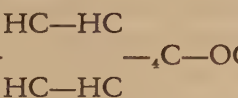
Bei der Lokal- und Leitungsanästhesie gelangt die Lösung durch Resorption und Diffusion in die tieferen Schichten des Gewebes. Dabei setzt das lockere Mundgewebe der Resorption weniger Widerstand entgegen als die straffe Gingiva; in ihr wird die Injektionsflüssigkeit länger am Orte des Depots zurückgehalten. Bei dem Transport der Lösung folgt die Resorption den Lymphbahnen, während die Diffusion nicht den biologischen, sondern den physikalischen Weg wählt und in den porösen Knochen durch die Haversschen Kanälchen und foramina in die Spongiosa eindringt.

Ein Mittel nun, das bei der Injektion keinen Schmerz auslöst, also keine Zellreizung oder Schädigung verursacht, keine örtlichen oder allgemein schädigenden Neben- oder Nachwirkungen entfaltet, trotzdem aber, in selbst geringer Konzentration und Dosis, in die Zelle einzudringen und hier für geraume Zeit eine Funktsstörung zu bewirken vermag, kann als brauchbares Anästhetikum bezeichnet und verwandt werden.

Ein solches Mittel ist das:

Novokain. Es ist das salzsaure p.-Amidobenzoyldiätylaminoäthanol von der Zusammensetzung:

$NH_2—C_6H_4—CO_2 \cdot C_2H_4 \cdot N(C_2H_5)_2HCl$ und der Konstitutionsformel:



Es ist von starker, im Vergleich jedoch zum Kokain und anderen Mitteln, allerdings nur zeitlich kurzer anästhesierender Wirkung. Dabei von nahezu idealer Reizlosigkeit und Ungiftigkeit, frei von unliebsamen Begleiterscheinungen und ohne Nachwirkungen, da es von der Zelle selber, unter Aufgabe ihrer Eigenschaften, entgiftet und zum größten Teil zersetzt wird, somit erst garnicht durch Resorption in den Zirkulationsstrom und zur Ausscheidung gelangt. Es ist lange haltbar und außerdem sterilisierbar. Die toxische Wirkung des Novokains ist relativ gering, es ist 7 mal weniger giftig als Kokain, dabei von ebenso großer Wirkung, sodaß es zur subcutanen Injektion das Kokain vollwertig ersetzt und verdrängt hat. Dagegen ist es zur Anästhesie von Schleimhautoberflächen weniger geeignet, es durchdringt diese scheinbar viel schwerer als Kokain und manche andere Mittel. Irgendwelche Allgemeinwirkungen nach der Injektion sind kaum vernehmbar; weder die Zirkulation noch die Respiration werden beeinflußt, ebensowenig die Herztätigkeit. Seine außerordentlich

geringe Giftigkeit gestattet, ohne Gefahr, selbst größere Mengen einzuspritzen (die Maximaldosis beträgt etwa 0,8 gr subcutan) und selbst noch in stark wirkender Konzentration. Noch in 20%iger Lösung ist es reizlos, desgleichen reines Novokainpulver, wenn nicht ausgesprochene Idiosynkrasie vorliegt, was allerdings in einzelnen Fällen beobachtet werden konnte (Lindemann).

In nun bald 30-jähriger Prüfungszeit und Anwendung hat das Novokain seine unbedingte Brauchbarkeit bewiesen, sodaß es jedem neuerschienenen „Ersatzmittel" einen schweren Existenzkampf lieferte, in dem mehr oder weniger alle und oft schon nach dem Erscheinen unterliegen mußten.

Um nun eine brauchbare örtliche Wirkung flüchtigwirkender Betäubungsmittel (Novokain), praktisch zu erreichen, ist es notwendig, möglichst den ganzen Anteil des wirksamen Körpers an der zu anästhesierenden Stelle solange zu binden, wie er seine wirksame Eigenschaft entfaltet und ihn somit der Resorption, der Überführung in den Kreislauf, zu entziehen. Je länger das Anästhetikum am Orte der Injektion liegen bleibt und je langsamer es von dort weggeschafft wird, umso intensiver kann es seine lokale Wirkung entfalten, umso tiefer kann es in die umgebenden Gewebe eindringen. Es ist deshalb die Verzögerung der Resorption eine Forderung zur Erzielung einer exakten Anästhesie. Eine solche Maßnahme erreichen wir künstlich in der Anämisierung des injizierten Gewebes. Es stehen uns da physikalisch-mechanische Hilfsmittel zur Verfügung in der Anlegung einer Stauungsbinde (an den Extremitäten; jedoch weniger verwandt) und der Esmarch'schen Blutleere, oder aber chemische, in der Wirkung von Arzneistoffen, wie die Nebennierenpräparate.

Durch diese Hilfsmaßnahmen wird die Vitalität des betreffenden Gewebes herabgesetzt und die Blutzirkulation gehemmt. Ein solches, künstlich beeinträchtigtes Gewebe setzt der wirksamen Ausbreitung einer Injektionsflüssigkeit weniger Widerstand entgegen, als normales Gewebe mit lebhaftem Stoffwechsel und uneingeschränktem Kreislauf. Die Wirkungssteigerung erklärt sich dabei in zweifacher Hinsicht. Erstens aus der verzögerten Resorption der Gifte am Orte der Applikation, sie wirken daselbst nun in verstärktem Maße, und zweitens aus der Beeinträchtigung der Schutzmaßnahmen und Gegenwehr, durch die sich das gesunde Gewebe gegen die Invasion differenter Stoffe schützt und nach etwa stattgefundener toxischer Auswirkung den Ausgleich in den früheren Normalzustand anstrebt. Mit der Wirkungspotenzierung an der Injektionsstelle ist aber gleichzeitig eine toxische Wirkungsverminderung des Mittels auf den Gesamtorganismus verbunden, weil durch die gesteigerte örtliche Ausbreitung die Giftwirkung daselbst sich stärker entfalten kann und nach gewisser Zeit von den betreffenden Körperzellen selbst wieder auf-

gehoben wird, sodaß sie der Resorption entzogen und durch die gestörte Blutzirkulation noch außerdem von der Entfaltung auf den Gesamtorganismus ausgeschlossen ist.

Ein solches Mittel, das die Vitalität und Reaktionskraft des Gewebes herabsetzt und dabei den Effekt des Lokalanästhetikums erheblich steigert ist das:

Suprarenin. Es kommen bei der Zusammenstellung Novokain-Suprarenin für die Lokalanästhesie vorteilhafte Wechselwirkungen zustande, daß selbst sehr geringe Mengen Suprarenin genügen, die anästhetische Wirkungstiefe und -breite des Alkaloids zur größten Intensität zu steigern, dabei die Resorption erheblich zu verzögern (Novokain und Suprarenin werden nach der Bindung im Körper überhaupt nicht wieder in der alten Form ausgeschieden) und somit die örtliche Wirkung so sehr zu vertiefen, daß sie lediglich auf den Ort der Applikation beschränkt bleibt. Es wird außerdem die kurze vasodilatatorische Wirkung des Novokain durch das Nebennierenextrakt in der denkbar günstigsten Weise ausgeglichen. Allerdings wird durch die Kombination die angenehme kurze Anästhesiedauer des Novokains hinfällig. Es tritt eine erhebliche Verlängerung und Verstärkung der Anästhesie ein, ohne daß aber die toxische Wirkung des Novokains gesteigert würde. Auf der anderen Seite wird durch das Novokain die Suprareninwirkung nicht nur allein ungestört gelassen, sondern sie scheint sich ebenfalls verstärkt zu entfalten. Außerdem wird durch die Blutleere im Gewebe die Übersichtlichkeit des Operationsfeldes erhöht, eine Folgeerscheinung, die uns für unsere klinischen Maßnahmen sehr wünschenswert erscheint.

In der inneren Medizin wurden zuerst die Versuche mit Nebennierenextrakten zu intravenösen Infusionen zur Blutdrucksteigerung bei Kollapserscheinungen durch die Volumverminderung des Gefäßsystems und Steigerung der Herztätigkeit angestellt, die nicht allein für die Organtherapie bedeutungsvoll blieben, sondern auch für die Chirurgie und besonders die Lokalanästhesie ein wichtiges Mittel einführten, das bei örtlicher Anwendung die glatte Muskulatur zur Kontraktion bringt, also direkt auf die Gefäßwände der kleinen Arterien und Kapillaren einwirkt.

Von Führt und Abel stellten zuerst aus dem Extrakt der Nebennieren eine, aber nicht dieselbe Substanz mit dieser charakteristischen Eigenschaft dar. Von Führt nannte seinen Stoff Suprarenin, Abel Epinephrin. Im Jahre 1901 gelang es dann Takamine und Aldrich, dieselbe Substanz in kristallinischer Form herzustellen und nannten sie Adrenalin. Von Führt konnte dann später nachweisen, daß sein Suprarenin mit diesem Adrenalin identisch war. Sie gelangten dann unter den verschiedensten Namen (Adrenalin, Suprarenin, Eudrenal,

Paranephrin, Tonogen etc.) auf den Markt, die Wirkung aller dieser Mittel ist im wesentlichen die gleiche. Es sind lediglich Bezeichnungen der Herstellerfirmen ein und derselben Substanz, die aber unter dem Namen Suprarenin am bekanntesten ist. Später wurde von den Höchster Farbwerken das Suprarenin auch synthetisch dargestellt, das einen großen Vorteil für die Qualität desselben ausmacht, da das synthetisch hergestellte Präparat sich wesentlich reiner, weniger giftig und länger haltbar erweist und zugleich sorgfältiger und sauberer gewonnen werden kann, als das aus Organen von Schlachttieren hergestellte.

Das basische, reine Suprarenin ist ein grauweißes bis weißes, kristallinisches Pulver, mit der Eigenschaft der Alkaloide. Es ist in kaltem Wasser schwer löslich, jedoch in heißem Wasser und in verdünnten Säuren leichter lösbar. Steht gelöstes Supr. synth. längere Zeit am Licht, so verfärbt es sich rötlich, später gelb, eine Folgeerscheinung, die nur ausbleibt, wenn die Lösung im Vakuum hergestellt wird, oder durch Zusatz von einigen Tropfen verdünnter Salzsäure; sie bleibt dann wasserklar und beständig. Suprarenin ist außerdem sehr empfindlich gegen selbst geringe Spuren von Alkalien, es muß deshalb in alkalifreien Gläsern zubereitet und aufbewahrt werden. Eine bereits verfärbte, nicht mehr völlig klare Lösung muß von der Verwendung ausgeschlossen werden, da sie durch die chemische Zersetzung beträchtlich an Giftigkeit zunimmt.

Suprarenin ist eines der wirksamsten Stoffe, die wir in der Arzneikunde kennen und kann selbst in einer Verdünnung von 1 : 100 000 noch wirksam sein. Eine Konzentration 1 : 1000 dürfte für die zahnärztliche Disziplin die geeignete sein, trotzdem darf sie auch hierin nur in Verdünnung und zwar mit dem Anästhetikum zur Injektion gelangen. Dabei treten noch verschiedentlich sehr unangenehme Giftwirkungen auf, wie Herzklopfen, Pulsbeschleunigung, Schwindelanfälle, Ohnmachten und Kollapse. Intensiv toxische Wirkung vermag es zu entfalten, wenn es in geeigneter Weise und Konzentration in den Kreislauf gelangt. Seine größte Giftigkeit besitzt es bei intravenöser Applikation, sie ist hierbei 40 mal größer als in subcutaner. Seine Wirkung ist ebenfalls nur vorübergehend und tritt bei äußerlicher Einwirkung nach $^1/_2$—5 Min., subcutan nach $^1/_4$—$^1/_2$ Min. ein. An die Anämie schließt sich zunächst immer eine Erweiterung der Gefäße an, die sich aber allmählich verliert, bis zum Eintritt der normalen Beschaffenheit der Gefäßwände. Diese anfängliche Hyperämie im Anschluß an die enorme Gefäßkontraktion wirkt sich in nicht allzu geringen Fällen in unangenehmen Nachblutungen aus.

Bei Gefäßerkrankungen (Arteriosklerose) darf Suprarenin nur in geringer Dosis Anwendung finden, da sich hierbei leicht eine Gewebs-

gangrän anschließt. Überhaupt stört eine zu starke Supr.-Wirkung den lokalen Kreislauf im Gewebe in der empfindlichsten Weise und kann gelegentlich für das Leben der Zahnpulpa bedrohlich werden (Fischer), im allgemeinen soll die Anämie nie so vollkommen sein, daß eine Blutzirkulation nicht mehr stattfindet. Sobald das Suprarenin der Stammlösung zugesetzt ist, darf die gesamte Lösung zum Zwecke neuerer Sterilisation nicht mehr aufgekocht werden, da sich das Suprarenin durch Kochen rascher zersetzt und die Lösung in ihrer Unschädlichkeit herabsetzt. Dabei ist es selbst in starker Verdünnung noch toxisch wirksam, durch Licht und Luft beginnt es sich in kurzer Zeit zu zersetzen. Hierbei gibt es die so entstehenden äußerst toxisch wirksamen Zersetzungsprodukte an den Zirkulationsstrom ab, löst hier seine Vergiftungsschäden aus, ohne daß das Unwirksamwerden der raschen Zersetzung proportional verliefe.

Killian, der die Wirkung von Adrenalin, Hypophysenextrakt und Histamin an den Gefäßen der Froschzunge beobachtete, konnte bei beiden ersteren Mitteln eine gefäßverengernde, bei letzterem eine gefäßerweiternde Wirkung feststellen. In Bezug auf die Wirkung des Adrenalins kommt K. zu den zusammenfassenden Resultat, daß Adrenalin auf den gesamten arteriellen Gefäßanteil der Froschzunge (Rana temporaria) eine spezif. aktive Kontraktion bewirkt. Die Kontraktionsfolge verlief nicht in der zu erwartenden Richtung des natürlichen Stromverlaufes, sondern erfolgte je nach dem Empfindlichkeitsgrad der verschiedenen Gefäßabschnitte und zwar in direktem proportionalem Verhältnis zur anatomischen Gefäßwandstärke und der Anordnung der muskulären Elemente. Im allgemeinen reagierten zuerst (zeitlich), bezw. bei kleinsten Dosen die Ventilstellen der Arteriolen und arteriellen Kapillaren; ihre verhältnismäßig hohe Empfindlichkeit beruht dabei auf einer Anhäufung von Rougetzellen, die auf kleinste Adrenalinreize anzusprechen pflegen. Kurz nach den Arteriolen kontrahieren sich aktiv, dabei aber unabhängig voneinander, einerseits die großen Arterien, andererseits die arteriellen Kapillaren. Daß sich gerade letztere später zusammenziehen als die Arteriolen erklärt sich daraus, daß sich bei der Kontraktion zunächst eine vermehrte Flüssigkeitsmenge in sie ergießt und so den Innendruck um ein, wenn auch nur geringes vermehrt. Während des arteriellen Kontraktionsverlaufes kommt es anfänglich im venösen Gefäßbereich zu verstärktem Flüssigkeitszustrom, der mitunter in den kleineren Kapillaren eine vorübergehende Stromvermehrung verursacht. Im allgemeinen ist die Kontraktion der venösen Kapillaren sekundärer Art durch Mangel an Zufluß, d. h. nach Abfluß des arteriellen Blutstromes und zu späterem Zeitpunkt. Nur bei starker Adrenalineinwirkung kommt es gelegentlich durch Fortleitung stromwärts im venösen Kapillargebiet zu einer eigenen Kontraktion; für gewöhnlich

ist ihre Beteiligung nur sekundärer Art. Am augenscheinlichsten vollzieht sich die Adrenalinwirkung im Bereiche der Arteriolen und arter. Kapillaren mit ihren Ventilstellen. Ein Ausbleiben der Wirkung ist relativ selten und nur bei sehr geringer Dosierung wahrnehmbar. Die lokale Suprareninwirkung wurde hierbei bis zur Verdünnung 1 : 1 000 000 festgestellt. Außer diesen Versuchen bei lokaler Applikation wurde Suprarenin (0,4 ccm der Lösung 1 : 1000) subcutan in den Rückenlymphsack und in den Bauch injiziert und die Zunge des betreffenden Tieres beobachtet. Sie wurde blaß und zeigte das typische Bild der Adrenalinkontraktion.

Über die Dosierung kann gesagt werden, daß im allgemeinen eine Zugabe von 1 Tr. 1 : 1000 auf 1 ccm Lösung in optimaler Weise und ohne besonderen Schaden gegeben werden kann.

Für die Konzentration des Novokains sind verschiedenprozentige Lösungen in Gebrauch, von 0,5—4,0%. Im Durchschnitt dürfte eine 1—2%ige Lösung für alle zahnärztlichen Maßnahmen ausreichen. Braun tritt für die 1%ige Novokainlösung ein und sagt: „Ich gebe zu, in der kleinen, ambulanten Chirurgie ist es wünschenswert, nur eine Lösung zu haben, mit der man alles machen kann, das ist die 1%ige Lösung." Fischer bezeichnet die 2%ige Lösung des Novokains, mit einem Zusatz von 0,002% Suprarenin, als eine Standardlösung für alle Eingriffe. Im allgemeinen soll nur danach gestrebt werden, mit der denkbar niedrigsten Konzentration auszukommen. Man soll je nach dem Erfordernis des Falles, nach Alter und Konstitution des Patienten, individualisieren. Für Kinder kommt man mit nur niedriger Konzentration aus, die für Erwachsene gesteigert werden muß, am stärksten bei senilen Individuen, da hier der Kiefer dem Durchtritt der Lösung großen Widerstand entgegensetzt. Ähnlich ist die ungünstige Verzögerung bei entzündlichen Prozessen, jedoch kann hier der Widerstand der Lösungsaufnahme nicht durch erhöhte Konzentration, als vielmehr durch Änderung der üblichen Injektionsmethodik überwunden werden.

In den Handel kommt das Novokain als reine Novokaintabletten und reines Novokainpulver, es muß dann in der Stammlösung durch Erhitzen gelöst werden und erhält später den Suprareninzusatz. Reines Novokainpulver wird zweckmäßig in gewachstem Papier aufbewahrt, da es sonst leicht sauren Charakter annimmt (Lindemann). Ferner sind Novokain-Kochsalztabletten im Handel, die aber m. E. wegen der Konzentration von 0,6 anstatt 0,9% Kochsalz, nicht zweckdienlich sind. Die Verwendung von Novokaintabletten mit Suprarenin, wie sie auf dem Markt erhältlich sind, ist ebenfalls nicht geeignet, da sich auch hierin das Suprarenin nicht lange hält, und sich in der Lösung bereits in Zersetzung befindet und damit eine nicht indifferente Lösung ergibt.

Einen wesentlichen Faktor bei der Zersetzung und Schädigung des Suprarenin spielt nach Braun die Anwesenheit selbst geringer Spuren von Alkalien, die zum Teil aus dem Glas stammen oder sonst von überallher in die Lösung gelangen können. Er empfiehlt deshalb auf 1 Ltr. des zur Auflösung der Tablette bestimmten Lösungsmittels 2 Tropfen offizineller verdünnter Salzsäure zuzusetzen. Die Lösung kann dann beliebig oft aufgekocht oder in Dampf sterilisiert werden, ohne daß das Novokain oder Suprarenin in seiner Wirkungskraft beeinträchtigt wird.

Aus diesem Grunde empfiehlt sich die Verwendung nur alkalifreier Glasgefäße zur Bereitung und Aufbewahrung der Injektionsflüssigkeit (Jenenser Glas). Sehr geeignet erweist sich der nach Münch konstruierte Novoringerkolben, der durch die sinnreiche Verwertung der oligodynamischen Wirkung des Feinsilbers einen weiteren Beitrag zur sicheren und sterilen Bereitung im Standgefäß leistet. (Dabei soll diese Oligodynamisierung lediglich die Keimfreiheit der steril bereiteten Lösung sichern, nicht aber soll sie die Lösung in Bezug auf ihre Haltbarkeit beeinflussen, wie von der Gegenseite ausgeführt wurde.)

Die Zubereitung der Injektionslösung ist folgende: (Methode in der Westdeutschen Kieferklinik).

100 gr Wasser, dem eine gewisse Menge zur Eindampfung zugesetzt ist, wird zum Zwecke der Sterilisation im Standgefäß (Novoringerkolben nach Münch) ca. 10 Minuten gekocht, das Novokain (1 gr für die 1%ige bei lokaler-, 2 gr für die 2%ige Lösung bei Leitungsanästhesie) zugegeben und ebenfalls kurze Zeit mit aufgekocht. Dann erst, nach geringer Abkühlung (auf etwa 80° C) wird das sterile Normosalsalz, auf 100 : 1 gr, zugesetzt. Zum Schlusse erst erfolgt der Zusatz des Suprarenins (40 Tr.). Statt Suprarenin wird für chirurgische Maßnahmen eine Zusatzlösung von Clauden und Prostigmin mit gutem Resultat verwandt.

Für den Zusatz von Suprarenin in Tropfen sei noch gesagt, daß hierbei keine genaue Dosierung verbürgt werden kann. Fischer prüfte diese Erfahrungen näher nach und konnte feststellen, daß jeder Tropfen verschieden sein kann, sodaß die Dosierung nach Tropfen große Ungenauigkeiten zeigt. „Der Tropfen aus dem Normaltropfglas (Viginti) ist zu groß; der Tropfen aus der feinen Augenpipette zeigt so große Unterschiede, daß eine Gewähr für gleichmäßige Dosierung nicht besteht. Vertikal und schräg gehaltene Pipetten tropfen verschieden schwer ab. Einzelfallende Tropfen wieder sind stets leichter, als mehrere hintereinander abgegebene. Deshalb ergibt nur eine Gewichtsdosierung genaue Resultate bei der Herstellung der frischen Novokain-Suprareninlösung“ (Fischer). Die Firma Braun (Melsungen, Bez. Kassel) stellt ein von Fischer angegebenes Gewichtsdosierungs-

gefäß her, bei dem eine genaue Dosierung gewährleistet wird und bei dem ein Teilstrich der graduierten Pipette stets einer Gewichtsdosis von 0,00005 gr Suprarenin (= 1 Tr. pro ccm Lsg.) entspricht.

Einen bedeutungsvollen Schritt weiter für das Verständnis der tieferen Wesensverhältnisse der Anästhesie wurden wir durch Heinroth geführt, der durch seinen Hinweis auf die Wirkungspotenzierung gemischter Arzneistoffe, hierzu einen wesentlichen Beitrag stiftete. Bürgi wies nach, daß Anästhetika derselben Wirkungsreihe sich addieren, solche aus verschiedenen Reihen sich in ihrer Wirkung potenzieren. So fand Kochmann, daß Kaliumsulfat (0,4 : 1000) die Wirkung des Novokains, und Phenol die Oberflächenwirkung des Kokains und Novokains beträchtlich potenziert. Aus der Kombination beider Mittel folgert die Beschleunigung der Wirkung. Ferner kann die Grenzkonzentration etwa um die Hälfte herabgesetzt werden, d. h. also eine Potenzierung der anästhetischen Kraft, wodurch nicht allein die Novokaindosis, sondern auch deren Toxizität herabgesetzt werden kann.

Demgegenüber besagt Prof. Franz Müller, daß eine Gesetzmäßigkeit nicht in dem Sinne besteht, daß genau gleichgerichtete Mittel (mit dem gleichen Angriffspunkt) sich addieren, während nicht gleichartige sich potenzieren. Wohl erzielt man eine zeitliche Potenzierung, durch Steigerung der Wirkungsschnelligkeit w i r k s a m e r Dosen (jedoch keine Steigerung bei unwirksamen Dosen) durch eine Kombination von 20 ccm 2% Kaliumsulfatlösung auf 100 ccm 1% Novokainlösung.

Aus dem Grunde, daß sich Injektionsflüssigkeiten, in denen Novokain und Suprarenin gebrauchsfertig gelöst sind, rasch zersetzen, hat man durch Zusatz von gewebsindifferenten Desinfizien diesen Übelstand zu beseitigen versucht. Aus diesem Gedanken heraus sind in vergangener Zeit verschiedene Mittel in den Handel gelangt, die solche Antiseptika zur Konservierung der labilen Injektionskomponenten, vor allem des Suprarenins, enthielten und zu der Zeit ihres Einzuges in die Zahnheilkunde einen großen Streit für oder wider entfachten, der aber immer mehr zu Ungunsten aller dieser Mittel endete. Heute ist man gänzlich zu der Erkenntnis durchgedrungen, daß die Hinzufügung eines Desinfiziens, das meist einen sauren Charakter aufweist, nicht nur nicht den Regeln der Lösungsbereitung entspricht, sondern ihnen direkt aufs gröbste entgegenwirkt. Die Haltbarmachung der gemischten Novokain-Suprareninlösung geschieht stets nur auf Kosten seiner Reizlosigkeit (Fliege). Jedoch ist das Bestreben, die Lösungen durch irgendwelche Zusätze haltbarer zu machen, nie ganz ausgestorben. So hat sich der Zusatz von Thymol lange Zeit großer Beliebtheit erfreut und ist auch späterhin immer wieder vereinzelt in der Literatur aufgetaucht und von verschiedenen

Praktikern verwandt und empfohlen worden. Kantorowicz erwähnt in seiner „klinischen Zahnheilkunde" den Zusatz von Thymol oder eines anderen Antiseptikums, von dessen Wirkung er sich große Vorteile in Bezug auf die Haltbarmachung der Lösungen verspricht. Fischer, der anfänglich selbst für den Zusatz von Thymol eintrat, ist von dieser Forderung abgekommen und bestätigt, daß man ohne Schaden das Thymol aus der Lösung fortlassen könne. Gelegentlich hat man bei Zugabe selbst von Spuren von Thymol Gewebsreizungen beobachten können.

Mayer empfiehlt als Zusatz eines nicht gewebeschädigenden Antiseptikums das Trypaflavin (in Ampullenform unter dem Namen Notrypal erschienen nach Heinz). Auch Rivanol hat als solches Zusatzmittel Verwendung gefunden. Demgegenüber führt Greve aus, daß durch zu hohe Konzentrationen des Rivanols (1 : 400) oder des Trypaflavins (1 : 40) örtliche Hyperämien, Leukozytose und sogar umschriebene Nekrosen hervorgerufen werden. Dabei ist festgestellt worden, daß Rivanol selbst in einer so starken Konzentration, die bereits die Gewebe bis zur Nekrose schädigt, nicht imstande ist, die innerhalb des Gewebes befindlichen Bakterien abzutöten. Ebenso abzulehnen ist der von Leschke für die Zahnheilkunde empfohlene Zusatz von 0,2% Nipasolnatrium, wenngleich es auch als relativ reizlos und ungiftig angesehen wird (Fischer).

Mit der gleichen Voraussetzung waren auch Versuche unternommen worden, durch Zusetzung von Chininderivaten (Eucupin, Vucin) im Sinne der Morgenroth'schen Chinaalkaloide, nicht allein eine Steigerung der Sterilität der Lösung zu erzielen, als vielmehr auch eine chemo-therapeutische Reizwirkung im Sinne einer besseren Wundheilung herbeizuführen (Hubmann). Jedoch sind solche Zusatzmittel meistens ebenso schnell wieder verworfen worden, als man sie anfänglich wertschätzte. So oft sie erschienen, entfachten sie stets von neuem einen Literaturstreit für und wider ihre Anwendungsberechtigung oder Widersinnigkeit.

Man kann wohl behaupten, daß heute die Aera der Antisepsis bei der Herstellung von Lösungen zu Gunsten der Asepsis verdrängt worden ist, zumal in der Hinzufügung chemotaktisch- oder antiseptisch-wirksamer Pharmacis ein Widerspruch liegt, da die Aktivierung der Abwehrstoffe der Wirkung der anästhesierenden Komponente antagonistisch gerichtet ist.

Um bei diesen Erörterungen zu einem Schlußurteil zu gelangen, kann nur gesagt werden, daß „die Hinzufügung irgendwelcher Beigaben zum Zwecke der Konservierung zur fertigen Lösung, so von Alkohol oder Säuren irgendwelcher Art, absolut indiskutabel ist. Fest steht, daß saure Lösungen gewebsschädigend wirken und ebenso wie

desinfizierende Substanzen der Ausbildung der Anästhesie hinderlich sind.“ (Lindemann).

Zum Schlusse empfinde ich es als eine mir freudige Verpflichtung Herrn Prof. Dr. Bruhn für die Überlassung dieses recht anregenden und interessanten Themas, sowie Herrn Prof. Dr. Lindemann für die Übernahme des Referates und reichhaltige Unterstützung meinen tiefen Dank auszusprechen.

Literaturangabe.

v. Carabelli, Georg: Systematisches Handbuch der Zahnheilkunde, I. Band: „Geschichtliche Übersicht der Zahnheilkunde". Braumüller u. Seidel, Wien 1844.

Wanser, R.: „Die Geschichte der Schmerzverhütung bei zahnärztl. Operationen und die dabei geübten Methoden". In.Diss., Erlangen 1929.

Ballin, E. A.: Die Geschichte der Zahnschmerzbekämpfung bis zur Einführung der modernen Mittel. In.Diss., Bonn 1932.

Schleich: Schmerzlose Operationen. Berlin 1906.

Härtel: Lokalanästhesie. Stuttgart 1916.

Braun, Heinrich: Die Lokalanästhesie, ihre wissenschaftliche Grundlagen und praktische Anwendung. Leipzig 1914.

Fischer, Guido: Die örtliche Betäubung in der Zahnheilkunde. Meusser, Berlin 1925.

— Zur Frage der Injektionslösung. Dtsche. zahnärztliche Wschr. XXVIII, Nr. 12 (1925).

Lindemann, Aug.: Neue Wege der Anästhesierung der Kiefer und des Gesichtes. „Narkose und Anästhesie" 1928, Heft 1.

Müller, Franz: Pharmakologie für Zahnärzte. Meusser, Berlin 1921.

Kantorowicz, A.: Klinische Zahnheilkunde I. Meusser, Berlin 1929.

Fischer, G.: Lokalanästhesie. Fortschritte d. Zahnheilk. 2,1. 1926.

Greve, H. Chr.: Arzneimittellehre und Toxikologie. Fortschr. d. Zahnheilk. 2,1. 1926.

Von Gaza und Brandi: Beziehungen zwischen Wasserstoffionenkonzentration und Schmerzempfindung. Klin. Wschr., 5. Jg., Nr. 25 (1926).

Lindemann, A.: Sammelbericht. Die Anästhesie im Trigeminusgebiet, „Schmerz, Narkose und Anästhesie", März 1933, Nr. 3.

Fischer, G.: Lokalanästhesie. Fortschritte der Zahnheilk. 3,1. 1927.

Greve. H. Chr.: Arzneimittellehre und Toxikologie. Fortschritte der Zahnheilkunde 3,1. 1927.

Fischer, G.: Lokalanästhesie. Fortschr. d. Zahnheilk. 4,1. 1928.

Greve, H. Chr.: Arzneimittellehre und Toxikologie. Fortschr. der Zahnheilkunde 4,1. 1928.

Fischer, G.: Lokalanästhesie. Fortschr. d. Zahnheilk. 6,1. 1930.

Greve, H. Chr.: Heilmittellehre und Toxikologie. Fortschritte d. Zahnheilkunde 6,1. 1930.

Vonhaus, Otto: Örtl. Betäubung in der Zahnheilkunde. Korrespondenzblatt für Zahnärzte, Jg. 55, 1931, Nr. 10.

Starlinger, Fritz: Schmerzverhütung, zwölf Vorlesungen. Wien, Jul. Springer, 1931.

Lindemann, Aug.: Schmerzbekämpfung und Schmerzverhütung mit besonderer Berücksichtigung der unerwünschten Begleiterscheinungen. Dt. zahnärztl. Wschr., Jg. 34, 1931, Nr. 11.

Münch, F. C. (Volkach): Weitere Bemerkungen zum zahnärztl. Injektionsproblem. Zahnärztl. Rundschau 1924, Nr. 46.

Treitel: Theorie und Praxis der zahnärztl. Injektionsanästhesie. Z.Rdsch. 1924, Nr. 31.

Schulte: Beiträge zur Beurteilung von Anästhetikumlösungen. Z.Rdsch. 1926, Nr. 18.

Braun, H.: Über die Zusammensetzung und Anwendungsform der für die örtl. Betäubung erforderlichen Lösungen, Z.Rdsch. 1926, Nr. 14.

Fischer, G.: Lokalanästhesie. Fortschr. d. Zhlk. 7,1. 1931.

Liesegang: Novokain-Suprarenin in Ringer-Lösung. Z.Rsch. 1924 (41).

Fischer, G.: Die örtl. Betäubung in der Zahnheilkunde mit bes. Berücksichtigung der Schleimhaut- und Leitungsanästhesie. Herm. Meusser, Berlin 1933.

Porten, Ernst v. d.: Das Narkoseproblem in der Praxis. Korresp.-Blatt, Zahnärzte 55, 1931 (43—53).

Haubach: Über die biologische Wirkung verschiedener Salzlösungen auf das zu infiltrierte Gewebe und seine Zellen. Vierteljhrschr. f. Zahnheilkunde, 45. Jg., 1929, Heft 3.

Fischer, G.: Zur Frage der Injektionslösungen. Z.Rdsch. 1931, Nr. 44.

Neumann: Zur Frage der Injektionslösung. Z.Rdsch. 1931, Nr. 38.

Münch, F. C.: Zur Frage der Injektionslösung. Z.Rdsch. 1931, Nr. 42.

Lehmann: Zur Frage der Injektionslösung. Z.Rdsch. 1931, Nr. 46.

Knöfel: Zur Frage der Injektionslösung. Z.Rdsch. 1931, Nr. 45.

Dirks: Zur Theorie von dem Einfluß des Sonnenlichtes auf die Injektions-Anästhetika. Z.Rdsch. 1924, Nr. 20.

Wittkop, W.: Isotonie und Isoionie. Dtsche. Monatsschr. f. Zahnheilkunde, 44, 1926, H. 17.

Münch, F. C.: Zur Frage selbstbereiteter Injektionslösungen. Z.Rdsch. 1931, Nr. 3.

Kaiser: In welchen Fällen und unter welchen Umständen muß auf Lokal- und Lumbalanästhesie verzichtet und der allgemeinen Inhalationsnarkose unbedingt der Vorzug gegeben werden? „Der Chirurg" 1930, Nr. 24.

Feles, P.: Setzt starkes Rauchen den Erfolg der örtl. Betäubung — Lokal- und Leitungsanästhesie — herab, bzw. stellt denselben ganz in Frage? Z.Rdsch. 1931, Nr. 14.

Bolten, C.: Von der Lokalanästhesie zur Stickstoffoxydulnarkose — ein Rückschritt. Z.Rdsch. 1931, Nr. 32.

Hofrath, H.: Die Morgenrothschen Chinaalkaloide als Zusatzdesinfiziens zur Injektionslösung für örtliche Betäubung. Dtsche. Mschr. f. Zahnheilkunde 1924, Heft 6.

Fischer, G.: Zur Frage der Injektionslösung. Z.Rdsch. 1931, Nr. 35.

Misch, J.: Forensische Zahnheilkunde. Fortschr. d. Zhlk. 1929, 5,1.

Fischer, G.: Lokalanästhesie. Fortschr. d. Zahnheilk. 8,1. 1932.

Killian, H.: Untersuchungen über die Wirkung von Adrenalin, Hypophysenextrakt und Histamin auf den Blutstrom in den kleinsten Gefäßen der Froschzunge. Arch. f. experim. Pathologie u. Pharmakologie 108, 1925.

Lindemann, Aug.: Schmerzbekämpfung und Schmerzprophylaxe im Trigeminusgebiete. Schmerz, Narkose und Anästhesie 4, 1931/32.

— Gefahren und Fehlleistungen der Anästhesierung der Trigeminusbahnen. Dt. Zahnheilk. (Wissenschaft und Praxis), Heft 74.

— Gefahren und Fehlleistungen der Anästhesierung der Trigeminus-Schmerz, Narkose und Anästhesie, Januar 1930, Heft 10.

— Schmerzbekämpfung und Schmerzprophylaxe im Trigeminusgebiete. Schmerz, Narkose und Anästhesie. August-Sept. 1931, Heft 5/6.

— Neue Wege der Anästhesierung d. Kiefer und deren Umgebung. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 1926, Bd. CXCIV, Heft 3/5.

— Ein neues Verfahren der Anästhesierung des Ober- und Unterkieferbereiches. Dtsche. Mschr. f. Zahnheilk. 1926, Heft 9/10.

Lebenslauf.

Ich, Kurt Brinkmann, evangelischer Konfession, Sohn des Zugführers i. R. Johann Brinkmann und seiner Ehefrau Luise geborene Pickhardt, wurde am 18. April 1909 zu Luzern in der Schweiz geboren. Mit Antritt meines sechsten Lebensjahres besuchte ich in Neuß die evangel. Volksschule bis zu meinem zehnten Lebensjahre. Dann kam ich auf die städtische Oberrealschule zu Neuß, an der ich dann nach neun Jahren, am 6. März 1928 mein Abitur ablegte. Im Jahre 1923 zu Beginn des Obertertia Schuljahres mußte ich durch Ausweisung meines Vaters mit der gesamten Familie durch die französische Besatzung Neuß verlassen und meine dortige höhere Schulzeit für die Dauer eines Jahres unterbrechen. In dieser Zeit besuchte ich die städtische Oberrealschule in Bad Oldesloe und die Realschule zu Altona.

Am 2. Mai, Sommersemester 1928 begann ich in Hamburg mein zahnärztliches Studium. Die folgenden Semester verlegte ich nach Bonn bis zum Sommersemester 1932, nachdem ich zuvor aus familiären wie finanziellen Gründen mein Studium für einige Semester unterbrechen mußte. Am 21. Mai 1931 legte ich an dem städt. Gymnasium zu Bonn meine Lateinprüfung und zu Ende des Sommersemesters 1931 meine zahnärztliche Vorprüfung ebendaselbst ab. Zum Wintersemester 1932/33 ging ich dann nach Düsseldorf an die dortige Medizinische Akademie und legte daselbst zu Ende des Wintersemesters 1933/34 mein zahnärztliches Staatsexamen ab.